

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

N° 437

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

Mariette TISSOT-DAGUETTE

Née le 18 Mai 1905, à Genève (Suisse)

Troubles visuels après injections d'Acétylarsan

Président de Thèse : M. le Professeur TERRIEN

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

N°

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

PAR

Mariette TISSOT-DAGUETTE

Née le 18 Mai 1905, à Genève (Suisse)

Troubles visuels après injections d'Acétylarsan

Président de Thèse : M. le Professeur TERRIEN

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... M. BALTHAZARD

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LÉPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	MAURICE VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	{ BEZANCON.
	{ ACHARD.
	{ MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	{ LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	{ NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphi- litiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	{ CUNEO.
	{ GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	{ GOSSET.
Clinique urologique.....	{ TERRIEN.
	{ LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	{ COUVELAIRE.
	{ BRINDEAU.
Clinique gynécologie.....	{ JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopé- die	{ J.-L. FAURE.
Clinique thérapeutique médicale.....	OMBRÉDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	PIERRE DUVAL.
Clinique de la Tuberculose.....	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a- dulte	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire.....	MATHIEU.
	{ HOVELACQUE.
	{ MAUCLAIRE.
	{ MULON.
	{ VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie chirurgicale.....	BROCO.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	GIROUD.
Histologie	DE GAUDART D'ALLAINES.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHEN.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie médicale.....	QUÉNU.
Physiologie	RICHET Fils.
Chimie biologique.....	SANNIE.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie chirurgicale.....	VALLÉRY-RADOT.
Ophtalmologie	(Pasteur).
Obstétrique	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.
	VAUDESCAL.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	RETTERER.
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique chirurgicale.....	ABRAMI.
Clinique médicale.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	DUVOIR.
Clinique médicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	N...
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.
Clinique obstétricale.....	LE LORIER.
Clinique obstétricale	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale	METZGER.
Clinique obstétricale.....	GUENIOT.

V. — CHARGÉS DE COURS

M.M.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MAUCLAIRE, profes- seur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Témoignage de profonde affection
et d'infinie gratitude.*

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur TERRIEN

PROFESSEUR DE CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette Thèse. En témoignage de
reconnaissance pour son pré-
cieux enseignement.*

A MON JURY DE THESE

A MES MAITRES DE L'HOTEL-DIEU

A Monsieur le Docteur P. DUPUY-DUTEMPS

*Qui m'a inspiré le sujet de cette
Thèse et dont les conseils
m'ont toujours été précieux.*

A Monsieur le Docteur GOULFIER

Témoignage de profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur SEZARY

PROFESSEUR AGRÉGÉ

A Monsieur le Docteur A. TERSON

En remerciement de la bienveillance qu'ils m'ont toujours témoignée.

A Monsieur le Docteur BAILLIART (de Paris)

A Monsieur le Docteur BARBÉ (de Paris)

A Monsieur le Docteur RENARD (de Paris)

A Monsieur le Docteur DELORD (de Nîmes)

*Qui ont eu la bonté de me com-
muniquer des observations
nouvelles.*

A mes Maîtres dans les hôpitaux

Monsieur le Professeur WIDAL (*in memoriam*)

Monsieur le Professeur LEJARS (*in memoriam*)

Monsieur le Docteur CLAISSE

Monsieur le Docteur LAUNAY

Monsieur le Professeur GUILLAIN

Monsieur le Docteur AVIRAGNET

Monsieur le Docteur DEVRAIGNE

Monsieur le Professeur agrégé MILIAN

Monsieur le Professeur TEISSIER (*in memoriam*)

Monsieur le Professeur SEBILEAU

Monsieur le Professeur TERRIEN

Monsieur le Professeur CLAUDE

Monsieur le Professeur LEGUEU.

INTRODUCTION

Les arsenicaux pentavalents ont la réputation d'être toxiques pour le nerf optique, réputation d'ailleurs justifiée à maintes reprises. L'atoxyl, l'arsacétine, l'hectine, la tryparsamide, etc., ont provoqué des troubles visuels évoluant fréquemment jusqu'à la cécité passagère ou définitive.

Dans cette Thèse, dont le sujet a été approuvé par notre maître le professeur Terrien, nous nous occupons de l'Acétylarsan.

Ce médicament, utilisé depuis une dizaine d'années, a été longtemps considéré comme inoffensif pour l'appareil visuel.

Mais depuis que quelques auteurs ont signalé des cas d'atrophies optiques provoquées par l'acétylarsan, beaucoup de médecins se sont émus et se sont demandés s'il leur faudrait rayer l'acétylarsan de leur thérapeutique.

Nous avons recherché si ces accidents oculaires étaient graves, s'ils étaient fréquents, et s'ils étaient évitables.

Nous avons réuni les observations, publiées jusqu'à ce jour, de troubles visuels survenus au cours de traitements par l'acétylarsan.

Nous avons également relevé, dans les nombreux travaux parus sur l'acétylarsan les opinions concernant son action sur le nerf optique.

Enfin, pour avoir une idée plus étendue de la question, nous avons mené une petite enquête auprès de spécialistes susceptibles d'utiliser l'acétylarsan et d'observer les accidents visuels qu'il peut déterminer.

Nous avons vu, à Paris, plusieurs dermato-syphili-graphes et ophthalmologistes, et nous avons écrit à beaucoup d'entre eux, tant en province qu'à l'étranger.

Nous leur avons demandé s'ils avaient eu l'occasion de voir des névrites optiques causées par l'acétylarsan.

Disons dès à présent que presque tous ont répondu par la négative.

Nous profitons de l'occasion qui nous est offerte de remercier une fois encore les nombreux médecins qui ont eu l'amabilité de répondre à nos questions. Nous exprimons tout particulièrement notre gratitude aux docteurs BAILLIART, BARBÉ et RENARD, de Paris, et au docteur DELORD, de Nîmes, qui nous ont communiqué des observations nouvelles.

Au cours de cette Thèse nous envisagerons les chapitres suivants :

1. Quelques généralités sur l'acétylarsan.
 2. Les troubles visuels des arsenicaux pentavalents.
 3. Observations.
 4. Etude anatomo-clinique.
 5. Etiologie.
 6. Pathogénie.
 7. Diagnostic.
 8. Pronostic.
 9. Prophylaxie.
 10. Traitement.
 11. Conclusions.
-

CHAPITRE PREMIER

QUELQUES GENERALITES SUR L'ACETYLARSAN

L'Acétylarsan est un arsenical pentavalent, dérivé de l'acide phénylarsinique.

Les laboratoires des Usines du Rhône partant de l'acide oxyaminophénylarsinique et de son dérivé acétylé (190 de Fourneau ou Stovarsol) ont étudié le sel d'une base organique, la diéthylamine, et ont préparé l'oxyacétylaminophénylarsinate de diéthylamine, très soluble et très stable.

L'Acétylarsan est une solution aqueuse de ce sel.

PRÉSENTATION

L'Acétylarsan se présente sous forme d'un liquide incolore et limpide.

Quelquefois on note une coloration brunâtre due à l'oxydation par l'air, et qui doit faire rejeter l'ampoule. Il existe deux présentations de l'A :

L'Acétylarsan pour adultes, en ampoules de 3 cc. La solution y est à 23,6 % de produit actif. Chaque

centicube correspond à 5 cgr. d'arsenic, soit 15 centigrammes par ampoule.

L'Acétylarsan infantile, en ampoules de 2 cc. La solution y est à 9,4 % de produit actif. Chaque centicube correspond à 2 cgr. d'arsenic, soit 4 centigrammes par ampoule.

FIXATION

MM. Sarvonat, Thévenon et Thorat se sont occupés de la fixation de l'A. chez l'animal, le chien tout particulièrement. L'A. a été injecté par voie parenchymateuse.

Voici ce que dit Thorat dans sa Thèse :

Fixation dans le SANG :

« Les grandes quantités d'arsenic fixées dans le milieu sanguin dès l'injection, décroissent rapidement durant les deux premières heures; elles diminuent sensiblement jusqu'à 24 heures et lentement ensuite ».

Fixation dans les MUSCLES :

« Les faibles quantités d'arsenic fixées dans les muscles décroissent lentement de la première heure au septième jour ».

Fixation dans le CERVEAU :

« D'assez faibles quantités d'arsenic se trouvent dans le cerveau de la première heure au septième jour ».

Sarvonat et Thévenon ont noté l'impossibilité de retrouver des traces d'arsenic dans les centres ner-

veux d'un lapin auquel ils avaient fait la veille une injection de rhodarsan, tandis qu'ils retrouvaient 0 mgr. 002 d'arsenic dans le cerveau d'un lapin auquel ils avaient fait une injection d'acétylarsan.

Fixation dans les REINS :

« De très grandes quantités d'arsenic sont trouvées dans le rein à la première heure. Ces quantités diminuent très rapidement jusqu'à la quatrième heure, puis plus doucement ensuite ; à la vingt-quatrième heure on a une légère recrudescence d'arsenic, puis les quantités décroissent lentement et régulièrement jusqu'au septième jour ».

Fixation dans le FOIE :

« On ne trouve jamais de fortes quantités d'arsenic dans le foie. Il y a diminution assez régulière jusqu'au septième jour.

Fixation dans l'INTESTIN :

« Les quantités trouvées, assez faibles au début, décroissent d'abord jusqu'à la dix-huitième heure. Elles passent ensuite par un maximum à la vingt-quatrième heure. Puis il y a une lente diminution jusqu'à la quarante-huitième heure. On ne trouve plus après que de très faibles quantités.

Fixation dans la BILE :

« La bile contient des proportions assez fortes mais aussi assez variables d'arsenic ».

En résumé : L'étude expérimentale de la fixation de l'acétylarsan montre :

Un hépatotropisme faible, *un neurotropisme très faible, mais cependant supérieur à celui des autres arsenicaux*, et qui peut avoir son importance en neurologie oculaire, *un néphrotropisme considérable*.

Il y a au début une attraction spéciale du rein, qui se débarrasse par la suite de l'acétylarsan.

Il résulte de cette constatation, que pour qu'il ne se produise pas de phénomènes d'intoxication, il faut que le fonctionnement du rein soit normal, afin de permettre une élimination suffisante.

ELIMINATION

Faute de moyens précis pour déceler la façon dont s'éliminent les arsenicaux, on en est réduit à rechercher l'arsenic métalloïdique et à le doser. Ensuite on compare les chiffres obtenus par l'analyse avec les quantités d'arsenic injectées; chose facile, puisqu'on connaît le pourcentage en arsenic de l'acétylarsan.

MM. Sarvonat et Thévenon, et M. Thoréal ont étudié l'élimination chez le chien, après introduction par les voies parenchymateuse, intraveineuse, digestive.

Ils ont constaté que l'A. s'élimine à peu près uniquement par les urines, l'élimination par les fèces étant infime.

L'élimination urinaire se fait presque entièrement le premier jour.

Thoral, parlant de l'élimination chez l'homme dit que la plus grande partie de l'A. s'élimine dans les 6 premières heures.

MM. Laurent et Bouche rapportent le résultat des recherches de M. Etiévant et concluent que chez l'homme l'A. s'élimine au maximum en 3 jours.

Mahoux expose dans sa Thèse les travaux de M. Valdiguié qui montrent qu'après une injection intramusculaire profonde, l'élimination commence 8 ou 10 minutes après la piqûre. Elle se prolonge pendant 48 heures au maximum.

Mme Pilgrain a étudié l'élimination de l'A. après injections sous-cutanées intra-musculaires et intra-veineuses.

Elimination après injection sous-cutanée : « La vitesse d'élimination de l'arsenic croît rapidement jusqu'à 4 heures après l'injection, puis elle se ralentit pendant les 6 heures suivantes pour diminuer insensiblement pendant près de deux jours.

L'acétylarsan a presque complètement disparu au bout de 48 heures. »

Elimination après injection intra-musculaire :

« La vitesse d'élimination de l'arsenic croît rapidement pour atteindre son maximum une heure après la piqûre, puis elle se ralentit.

L'élimination est à peu près complète au bout de 48 heures. »

Elimination après injection intra-veineuse :

« La disparition est presque complète en 24 heures. »

« Il est vraisemblable, dit Mme Pilgrain, que le produit s'élimine en nature. »

En résumé :

L'acétylarsan s'élimine à peu près uniquement par les urines. Cette élimination est immédiate, courte et abondante.

Quelle que soit la quantité d'A. injectée, elle commence quelques minutes (8-10) après la piqure. Elle est généralement totale au bout de 48 heures. L'A. n'a donc pas tendance à s'accumuler dans l'organisme.

Bien entendu, les dernières constatations sont valables lorsque les reins fonctionnent normalement.

INCIDENTS ET ACCIDENTS

A LA SUITE D'INJECTIONS D'ACÉTYLARSAN

Localement, l'A. est parfaitement bien toléré. L'injection est pratiquement indolore. Il n'y a pas de réaction au point d'introduction, pas de nodule consécutif, pas d'abcès, pas d'escarre.

Les auteurs que nous avons étudiés n'ont généralement noté chez leurs malades que des incidents.

Chez les nourrissons, les plus constants sont des vomissements le jour de l'injection, n'entraînant d'ailleurs pas la dénutrition.

Chez les adultes, les incidents les plus couramment observés sont :

1° Une poussée thermique pouvant atteindre 39° ou plus, fréquente surtout après la première injection. Généralement cette élévation de température ne se reproduit pas après les injections suivantes, ou, en tous cas, elle est chaque fois moins accusée.

2° Des troubles gastro-intestinaux légers (vomissements, diarrhée).

3° Des éruptions discrètes.

Mais tous ces incidents sont passagers et ne se reproduisent en général pas après 2 ou 3 piqûres.

Quelques auteurs ont vu survenir à la suite de la première injection d'A. des incidents du type Jarisch-Herxheimer :

1° Accentuation de l'éruption roséolique (Lamouroux, Lacapère).

2° Augmentation d'intensité de la céphalée secondaire (Lamouroux).

3° Exacerbation des douleurs fulgurantes chez un tabétique (Sézary).

Enfin, un certain nombre d'accidents sérieux ont été signalés au cours de traitements par l'A. :

1° Des troubles gastro-intestinaux graves.

2° Des troubles hépatiques (Lassueur).

3° Des éruptions intenses et tout particulièrement des érythrodermies (Sézary, Pautrier, Ravaut, Lassueur, Combemale, etc.).

4° Des troubles d'origine nerveuse : agitation, convulsions, délire.

5° Des paralysies musculaires diverses (Bernstein, etc.).

6° Des troubles auditifs (Toulant, Dracoulidès et Vejirtjis).

7° Enfin des troubles visuels, qui seront étudiés en détail au cours de cette Thèse.

CHAPITRE II

LES TROUBLES VISUELS DES ARSENICAUX PENTAVALENTS

Rappelons qu'il y a lieu de distinguer deux sortes de composés arsenicaux : les trivalents et les pentavalents.

Les arsenicaux trivalents ou arsénobenzènes causent rarement des névrites optiques.

Celles-ci se traduisent généralement, d'après Birch-Hirschfeld et Koster, par un scotome central, avec, à l'examen ophtalmoscopique, des hémorragies et un œdème de la rétine. L'évolution de ces névrites est d'habitude favorable.

Les arsenicaux pentavalents, eux, sont particulièrement nocifs pour le nerf optique.

A part l'arrhéнал et le cacodylate, les arsenicaux pentavalents utilisés jusqu'à présent sont des dérivés de l'acide phénylarsinique, ne différant entre eux que par les fonctions fixées au radical phényl.

L'Atoxyl. — Découvert en 1863 par Béchamp. Il a donné lieu à des accidents oculaires graves, si graves

que son emploi a été abandonné dans le traitement de la syphilis.

Nombreux sont les auteurs qui ont publié des cas de cécités survenus à la suite d'injections d'atoxyl (Behr, Beck, Coppez, Koch, Morax, Terrien, etc.).

Les troubles visuels débutent après quelques injections et leur évolution est rapide.

Au début, on constate un rétrécissement du champ visuel souvent plus marqué du côté nasal. L'acuité visuelle est fréquemment diminuée.

A cette période, l'examen du fond d'œil ne montre aucune modification des papilles.

Dans près de la moitié des cas signalés, la cécité survient au bout de peu de jours.

Quelques semaines plus tard, on constate une décoloration des papilles, et souvent un rétrécissement des vaisseaux rétiniens. La cécité est presque toujours définitive.

Fourneau a déclaré que les accidents toxiques que l'on constatait chez les animaux, comme chez l'homme, à la suite d'injections d'atoxyl, étaient dus surtout à des impuretés.

Malgré ces constatations, l'atoxyl a été presque complètement délaissé.

L'Arsacétine a causé, elle aussi, de nombreuses atrophies optiques. Les symptômes observés sont superposables à ceux que produit l'atoxyl.

L'Hectine a provoqué parfois des troubles visuels.

Ils surviennent en général au début du traitement et sont souvent accompagnés de troubles auditifs.

Habituellement sans gravité, ces accidents visuels ont cependant évolué quelquefois vers la cécité.

La Tryparsamide. — Très utilisée, surtout en Amérique, dans le traitement de la trypanosomiase et de la syphilis nerveuse.

Les auteurs américains ont rapportés de nombreux cas de troubles visuels provoqués par la tryparsamide.

Ils sont bien moins graves que ceux de l'atoxyl.

Woods et Moore décrivent des troubles subjectifs très variables suivant les malades et qui peuvent exister isolément.

Les symptômes fonctionnels consistent en baisse légère de l'acuité visuelle, et en rétrécissement du champ visuel plus marqué du côté nasal. Le côté temporal du champ n'est pas toujours atteint. L'examen ophtalmoscopique ne montre pas de modification des papilles.

L'évolution est généralement bonne : le plus souvent les troubles s'amendent lorsqu'on cesse le traitement.

Quelques auteurs continuent même le traitement ou le reprennent après un temps d'arrêt, et prétendent n'avoir point constaté d'aggravation. Cependant, il semble plus prudent de suspendre définitivement l'emploi de la tryparsamide. Il est rare de voir les troubles visuels évoluer jusqu'à la cécité..

Celle-ci s'accompagne au bout d'un certain temps

de décoloration des papilles du type atrophie simple ou primitive.

Le Stovarsol (et en particulier le stovarsol sodique) peut, lui aussi, causer des accidents oculaires.

On note le plus souvent un rétrécissement concentrique du champ visuel, mais on peut aussi, beaucoup plus rarement, déceler un scotome central.

Ces symptômes fonctionnels ne s'accompagnent pas au début de modifications du fond d'œil. Ce n'est que plus tard que les papilles blanchissent. L'évolution peut aboutir à la cécité.

L'Acétylarsan a été considéré pendant longtemps comme inoffensif pour le nerf optique.

Mais il n'échappe pas à la règle.

En résumé :

Les arsenicaux pentavalents (l'arrhénal et le cacodylate exceptés) sont tous capables de déterminer des troubles visuels.

Mais, ainsi que nous venons de le constater, ils n'ont pas tous la même nocivité. Cela tient avant tout à leur constitution chimique.

Ils donnent lieu presque toujours à une forme spéciale d'accidents aigus se traduisant par :

1° Des symptômes subjectifs variés et qui peuvent exister isolément.

2° Des symptômes fonctionnels, qui consistent en rétrécissement concentrique du champ visuel périphérique (souvent plus marqué du côté nasal) avec ou sans baisse de l'acuité centrale.

3° Des symptômes objectifs : ceux-ci font défaut au début des accidents. Ce n'est qu'au bout d'un certain temps, qu'on note dans les cas à évolution défavorable une décoloration des papilles, du type atrophie simple ou primitive.

Exceptionnellement, semble-t-il, les arsenicaux pentavalents peuvent provoquer une névrite rétrobulbaire classique avec scotome central (Nida, Costantino, Van Duyse).

Evolution. — Elle est très variable suivant la gravité des symptômes de début et suivant le composé employé. Les phosphènes disparaissent lentement. Les troubles fonctionnels peuvent, soit rétrocéder, soit persister sans changement, soit augmenter jusqu'à la cécité.

Anatomie pathologique. — Il existe des documents anatomo-pathologiques concernant les lésions produites chez l'homme, et surtout chez les animaux, par l'atoxyl et l'arsacétine :

L'étude de ces lésions a été faite par Nonne, Birch-Hirschfeld et Koster, Igersheimer, Sattler.

En résumé : ces auteurs ont décrit une dégénères-

cence des fibres optiques (surtout des fibres périphériques) s'étendant du globe oculaire jusqu'au chiasma, et de graves altérations rétinienne. Ils ont même constaté des lésions du cerveau et de la moëlle.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS

Dans ce chapitre nous nous contenterons de transcrire les observations que nous avons recueillies, accompagnées des commentaires des auteurs qui les ont présentées.

Observation de M. le Professeur TERRIEN

« On connaît de nombreux cas de lésions nerveuses aggravées ou déterminées par l'emploi de l'atoxyl.

Une observation récente suivie par M. Terrien avec le Docteur Landowski, puis avec les Docteurs Ravaut, Rochon-Duvigneaud et Scrini, vient montrer le danger d'un autre sel arsenical » :

Il s'agissait d'une jeune femme de 35 ans, non syphilitique, atteinte de psoriasis généralisé. Elle avait, pour ce motif, reçu d'un confrère 6 injections d'acétylarsan, faites en 15 jours. Chaque injection contenait 2 cc. de solution et 3 cgr. d'A. par cc. Six jours après la dernière injection, cette malade, au réveil, se plaint de voir très

mal, comme au travers d'un brouillard, qui très vite, devient de plus en plus opaque, et le Docteur Landowski voit à ce moment la malade pour la première fois. Cinq jours après, la vision des deux yeux était réduite à la seule perception lumineuse, laquelle disparut à son tour quelques jours après.

Réflexes lumineux de la pupille presque complètement abolis des deux côtés; papilles normales; aucune altération de la rétine, ni des vaisseaux; légère douleur à la pression exercée d'avant en arrière sur les globes oculaires: en somme, tous les signes d'une névrite rétro-bulbaire bilatérale.

En même temps qu'un traitement antiphlogistique et diététique général, sur les conseils des Docteurs Landowski et Ravaut, la malade est soumise à une série d'injections intra-veineuses d'hyposulfite de soude en solution à 20 %. On fait une injection quotidienne de 10 cc. à la fois. Sous l'influence de ce traitement, très vite, la vision s'améliora et, un mois plus tard, la malade, me dit le Docteur Landowski, se dirigeait sans peine.

« La syphilis pouvant être ici rigoureusement écartée, la névrite rétro-bulbaire et la perte de la vision qui en était la conséquence devaient être rapportées à la seule action de l'acétylarsan. Les doses avaient été celles habituellement recommandées; à noter seulement la complexion assez délicate de cette malade et son poids très faible, 97 livres, qui aurait dû rendre modéré dans l'application du traitement. »

Observation de M. HAMBRESIN (*Bruxelles*)

Il s'agit d'un homme de 55 ans, qui était venu me consulter un an auparavant pour prescription de verres de presbyte et chez qui, à cette époque, je n'avais absolument rien constaté d'anormal. On me l'amène parce qu'il n'y voit plus depuis 24 heures. J'apprends qu'il est traité à l'acétylarsan. On lui a fait déjà deux injections intramusculaires de 2 cc. chacune. Le lendemain de la première piquûre, il s'est plaint d'avoir la vue un peu trouble, et le lendemain de la seconde injection qui a été pratiquée 4 jours après la première, il s'est réveillé voyant tout dans un brouillard très épais. Au bout de quelques heures, il ne distinguait plus rien.

A l'examen, je trouve des pupilles légèrement dilatées sans aucune réaction à la lumière. Rien au niveau des membranes, ni des milieux transparents. Les papilles optiques ont la coloration normale; leur bord est net; les vaisseaux du fond des yeux sont particulièrement rétrécis. Les mouvements des yeux sont normaux.

La pression sur les globes oculaires n'est pas douloureuse.

L'œil droit a perdu la vision qualitative, la perception lumineuse est même très douteuse de ce côté. A gauche, il y a perception et localisation de la lumière. Je pose le diagnostic de névrite rétro-bulbaire et j'institue le traitement à base d'acétylcholine. Je fais en même temps des injections rétrobulbaires d'atropine et des injections intra-veineuses de cyanure de mercure, le B. W. étant positif dans le sang.

Malgré toute cette thérapeutique, il ne survient pas la moindre amélioration.

Après quelques jours, les papilles commencent à pâlir; l'atrophie optique s'installe avec perte complète et définitive de la vision.

J'ajoute que l'examen général avait révélé une hypertrophie du cœur avec albumine dans les urines, de l'hypertension artérielle (24 max. 11 min. au Pachon) et un excès d'urée dans le sang (0.76 gr. par litre).

« Voilà donc un malade qui a perdu brusquement et définitivement la vue après deux injections d'acétylarsan. On pourra évidemment se demander si la lésion des nerfs optiques ne doit pas être rattachée à la syphilis ou encore à l'état cardio-rénal.

Mais l'apparition particulièrement rapide de l'atrophie optique doit faire penser à l'action du poison arsenical. Les troubles visuels, en effet, se sont déclarés immédiatement après les injections d'acétylarsan. L'A., d'ailleurs, n'est que du stovarsol combiné à la diéthylamine et le stovarsol n'a pas la réputation d'être tout à fait inoffensif pour les yeux.

Des accidents oculaires causés par l'A. ont déjà été signalés.

J'insiste sur l'azotémie qui existait chez mon malade. Il y avait même chez lui, de l'albuminurie. Le mauvais fonctionnement rénal favorise peut-être bien la toxicité de l'A. pour le nerf optique.

Je conclus en disant qu'il ne faut jamais employer ce médicament sans s'être assuré de l'intégrité des reins. »

Observation due à l'obligeance du D^r RENARD

M. L., 70 ans, traité autrefois pour une spécificité datant de 30 ans.

En 1926, présente un Hecht positif, des céphalées, une fatigue rapide.

Les réflexes sont normaux.

Pas d'Argyll-Robertson.

Tension artérielle 17-8.

Des séries de Quinby, puis d'hectine sont faites sans autre incident qu'un peu de stomatite.

En janvier 1928 : les céphalées sont fréquentes, le sujet présente des troubles de l'équilibre. Un examen neurologique permet de conclure à un tabès fruste. Le B. W. est + +.

On décide de traiter par l'acétylsarsan.

Le 3 février 1928, après la deuxième injection, le malade se sent fatigué et accuse une baisse de la vision accompagnée de sensation de brouillard.

Un ophtalmologiste l'examine à ce moment et ne constate l'existence d'aucune lésion du fond d'œil, mais demande qu'on fasse du mercure.

Un mois après, le malade a des insomnies, de l'oligurie, de la pollakiurie nocturne. Son azotémie est à 0.70 gr. Il ne présente aucune lésion vésico-prostatique. Une prise de sang montre un B. W. + + +.

Il se plaint de douleurs dans les jambes.

On continue le traitement mercuriel quelques jours, puis on cesse, et tout rentre dans l'ordre.

Le 5 novembre 1929, le malade revient, toujours atteint de céphalées.

On décide de faire un traitement à l'acétylsarsan.

Le 25 novembre 1929, après 7 injections, baisse brusque de la vision.

Nous voyons le malade trois jours après :

Il n'existe aucune lésion du fond d'œil. Les vaisseaux ont une perméabilité normale.

Il ne s'agit pas d'un trouble d'accommodation.

V O D + 0d75 = 2/10.

V O G + 0d75 = 4/10.

Les deux champs visuels sont légèrement rétrécis du côté nasal, et surtout il existe un scotome central bilatéral pour le vert et le rouge.

Le 3 décembre 1929, l'état est à peu près le même.

L'examen rénal montre que l'azotémie est à 0.82 gr. et K = 0.125.

Le 6 janvier 1930, nous constatons une grosse amélioration visuelle. Le champ visuel est redevenu normal des deux côtés.

V O D + 1 d = 9/10.

V O G + 1 d = 6/10.

Le scotome central n'existe plus que pour le vert et pour les petits index.

Le malade est mis au traitement mercuriel et n'a pas été revu depuis.

« A noter deux tentatives d'acétylarsan : la première, en 1928, ayant amené dès la première injection un trouble imprécisé. La deuxième, en 1929, ayant provoqué des phénomènes de névrite.

Noter l'existence du trouble de la perméabilité rénale, circonstance peut-être favorisante. »

Observation de M. VAN DUYSE (*Gand*)

Je me rappelle un cas de cécité survenue à la suite d'un traitement par l'A. chez un homme de 40 ans, de complexion délicate.

A un premier examen, je constate que le réflexe lumineux était paresseux. Le malade percevait à peine les mouvements de la main, et seulement à la périphérie du champ visuel. Absence de symptômes ophtalmoscopiques.

Au bout de quelques semaines, la vision se perdit complètement. A ce moment la pâleur des papilles était nette (atrophie des nerfs optiques). Je n'ai pas pu suivre le cas. J'ai appris que le malade avait succombé quelques mois après.

Observation de M. BUREAU

Un malade syphilitique, déjà traité par l'arsénobenzène, reçoit de l'acétylarsan. Une série est bien supportée.

A la deuxième série, il présente des troubles visuels qui, en quelques jours, amènent la cécité par névrite optique malgré un traitement par l'hyposulfite de soude.

Le malade est resté aveugle.

Il est intéressant de noter qu'il avait 10 gr. d'albumine dans les urines.

« L'A. nous paraît contre-indiqué en cas de néphrite. »

Observation due à l'obligeance du D^r BAILLIART

Il s'agit d'une femme de 65 ans, non syphilitique, atteinte de rhumatisme chronique sans accidents oculaires. Son médecin lui prescrit de l'acétylarsan.

Trois ampoules sont faites en 8 jours, sans incident, puis une nouvelle infirmière en fait trois en trois jours.

Le lendemain de la troisième piqûre, la malade en se réveillant, déclare qu'elle ne voit plus. Appelé auprès d'elle, je constate :

Réflexes pupillaires intacts.

Papilles normales, mais vaisseaux très rétrécis.

Perception lumineuse négative.

Je prescris la suppression de l'A., et des injections d'acécholine.

Aucune amélioration ne se produit. Ce n'est qu'un mois après que les papilles se sont décolorées. Les pupilles cessent de réagir à la lumière.

« J'ai eu, au début, l'impression que les centres avaient été touchés avant les nerfs optiques. »

Observation de MM. LOUSTE et Bernard GRIFFITHS

« Nous avons l'honneur de vous présenter une malade atteinte d'amaurose subite à la suite de 4 injections d'acétylarsan, et dont l'histoire est instructive à bien des égards. »

* Le 9 avril 1932, la malade, âgée de 57 ans, concierge, est entrée à l'hôpital Necker pour néphrite : bouffissure du visage, sans œdème des jambes, albuminurie importante.

Le culot de centrifugation des urines montre quelques cellules épithéliales, de rares polynucléaires, pas de cylindres. L'azotémie est à 1 gr. 15 le 11 avril, à 1 gr. 20 le 19 avril; la glycémie à 0 gr. 77. La T. A. à 13-7.

L'examen oculaire fait le 20 mai 1932, donne les indications suivantes :

Pupilles ne réagissant pas à la lumière, réagissant à l'accommodation.

Pupille gauche irrégulière (irrégularité due à des synéchies vraisemblablement en rapport avec une iritis ancienne).

L'examen du fond d'œil ne montre aucune lésion ophtalmoscopique appréciable.

Acuité visuelle. — Œil droit : 10/10 (+ 0 d 50); œil gauche : 9/10 (+ 0 d 50).

Les troubles rénaux semblent remonter cliniquement à 6 ans, avec poussée chaque année, au printemps.

Le B. W. est trouvé positif dans le sang. On pense à une néphrite syphilitique et on institue un traitement à l'acétylarsan par voie intra-musculaire.

Trois piqûres ont été faites dans le service : la première, le 14 avril : pas de réaction.

La deuxième, le 19 avril : poussée de température à 38°1.

La troisième, le 21 avril : choc avec température à 39°6.

Trois jours après, c'est-à-dire dix jours après la première piqûre, apparut une éruption rapidement généralisée, éruption tout à fait comparable à une rougeole (il faut remarquer que cette malade était soignée par une nièce affectée à un service de rougeoleux). La malade est envoyée à Claude-Bernard où l'on diagnostique une éruption d'origine médicamenteuse.

Rentrée chez elle, le 4 juin 1932, on lui fait une nouvelle piqûre d'A. à 8 h. du matin. A midi elle présente des crises cloniques généralisées, sans morsure de la langue, non suivies de coma. La température monte à 40°4. Ces crises se répètent jusqu'à 8 heures du soir.

A 4 heures apparaît une éruption ortiée prurigineuse qui dure peu de temps. Le soir, la malade ressent quelques picotements aux yeux.

Le lendemain matin elle était aveugle.

Le 13 juin 1932, elle entre dans notre service, à l'hôpital Saint-Louis.

Au point de vue rénal : la malade ne présente pas d'œdème, ne se plaint pas de céphalée, ni de troubles digestifs. Tout au plus se plaint-elle d'un prurit léger intermittent.

Les urines sont à un litre. Dans le culot de centrifugation, présence de cylindres granuleux. L'albumine atteint 1 gr. par litre, à l'entrée, pour tomber, en dix jours, à 0 gr. 25. L'azotémie est à 1 gr. 65 le 15 juin. Elle redescend à 0 gr. 58 le 2 juillet.

Au point de vue oculaire : l'examen du fond d'œil, pratiqué le 16 juin 1932, ne montre « pas de lésions, en particulier pas de rétinite brightique. Le myosis intense ne permet pas d'examiner les réflexes pupillaires et de déceler peut-être un Argyll ancien. L'atropine dilate lentement les deux iris. Cécité par atteinte des voies optiques antérieures? Par atteinte cérébrale? Il est impossible de le dire actuellement. »

Un deuxième examen, le 22 juin, ne montre pas de changement.

Le 2 juillet, les papilles deviennent blanches.

Par ailleurs, le B. W. dans le sang + + + +.

Le L. C. R. contient 0 gr. 66 d'albumine, 2,3 lymphocytes. Le B. W. est + ainsi que le benjoin colloïdal.

L'examen du système nerveux ne montre rien d'anormal. Les réflexes cutanés et tendineux sont normaux. Pas de Babinski. Pas de troubles de la sensibilité profonde.

Poumon, foie, rate sont normaux. Le rein droit est ptosé.

Pas de lésions orificielles à l'examen du cœur.

Les pulsations radiales sont un peu tendues. Mais la T. A. est à 13-7 1/2 au Vaquez.

On note enfin une chute des sourcils.

Dans les antécédents, on ne relève qu'une rougeole dans l'enfance, une anémie (?) assez intense à l'âge de 29 ans. Elle présentait alors des épistaxis presque quotidiennes et reste à l'hôpital 18 mois. Elle quitte l'hôpital complètement guérie.

Deux accouchements normaux. Un enfant est mort de tuberculose pulmonaire probable.

Légère imprégnation éthylique : douleurs à la pression des masses musculaires. Cauchemars avec sensation de chute. Halucinations visuelles.

On ne trouve pas l'origine de la contagion syphilitique.

« En résumé :

Il s'agit d'une malade atteinte de néphrite à prédominance azotémique, sans hypertension, présumée syphilitique et traitée par l'acétylarsan.

A la deuxième piqûre : température à 38°.

A la troisième piqûre : choc et température à 39°6.

Dix jours après la première piqûre : éruption généralisée de type rubéolique.

A la quatrième piqûre, crises convulsives subintrantes avec température à 40° et le lendemain amaurose subite et permanente jusqu'à ce jour.

La succession de ces accidents pose certains problèmes pathogéniques et étiologiques intéressants.

Parmi ceux-ci, les signes généraux, les crises convulsives sont évidemment des accidents toxiques dûs à l'A.

L'éruption rubéolique rappelle les éruptions biotropiques du neuvième jour.

Le dernier accident : l'amaurose, était de diagnostic plus délicat cliniquement (avant l'examen du fond d'œil). En effet, deux hypothèses pouvaient se soutenir :

1° Amaurose par spasme artériel ou rétinite brigitique. Mais la T. A. est à 13-7. Prise régulièrement,

elle n'a pas subi de modifications, malgré une série d'acétylcholine à ogr. 20, il est vrai tardive.

D'autre part, aucune lésion du fond d'œil : ni hémorragies en flammèches, ni œdème papillaire, ni rétinite azotémique.

2° Accident dû à l'emploi de l'A.

C'est l'hypothèse la plus vraisemblable. La succession des accidents est frappante. De tels accidents ont déjà été signalés à la suite d'injections d'A. Le seul point un peu particulier, est la rapidité d'installation de cette amaurose après 4 piqûres seulement.

Mais l'intolérance de cette malade était particulièrement nette.

L'avenir de l'amaurose est encore incertaine. Mais il semble bien que le pronostic soit mauvais.

La malade est actuellement traitée par des injections d'hyposulfite de soude à doses croissantes, sans résultat.

De toutes façons se confirment les conseils de prudence formulés par les ophtalmologistes dans l'emploi des arsenicaux, les pentavalents en particulier, et leur refus absolu lorsque le nerf optique est atteint, dans les névrites optiques du tabès en particulier. »

Observation de M. A. TERSON

« J'ai été plusieurs fois consulté pour des cécités totales et définitives après injections d'acétylarsan. »

Une malade, avec syphilis conjugale, état cérébro-spinal difficile à diagnostiquer (Sicard lui-même hésitait entre un début de tabès ou de syringomyélie).

Un syphiligraphe réputé fait de l'A. ordinairement peu nocif.

Le soir de la troisième injection, un choc formidable, un véritable « transport au cerveau » dit, non sans raison, la famille se produit.

La malade divague et perd totalement la vue. Rapidement une atrophie totale des nerfs optiques devient évidente.

Peu à peu une hallucinose permanente s'établit.

« Ces accidents cérébraux d'emblée n'ont pas eu de signes avant-coureurs ou avertisseurs du danger. Tout n'est pas nécessairement perdu, dès que la vision baisse, puisqu'on a observé des améliorations ou des guérisons, mais, souvent tout est déjà perdu, et sans ressource. »

Observation de M. TOULANT (*Alger*)

« Je pense que l'acétylarsan n'est pas aussi anodin que nos confrères de dermatologie le croient. J'ai eu l'occasion d'observer trois cas de névrite optique grave survenus très peu de temps après des injections d'A.

Une observation particulièrement nette, que j'ai présentée à la Société de Médecine d'Alger, en 1927, est celle d'un homme de 45 ans, qui a présenté une très grave atrophie optique. »

Ce sujet, d'une bonne santé apparente, reçut pour pyorrhée alvéolo-dentaire, 3 injections en six jours, d'A. représentant un total de 7 cc.

Le lendemain de la troisième injection, perte complète de la vision et de l'audition.

Quand j'ai vu le malade, 8 jours après, l'audition était redevenue normale, mais la vision des deux yeux était nulle. Il n'y avait pas d'albuminurie, mais une azotémie faible (0 gr. 60).

Dans les mois suivants, la vision maculaire remonte progressivement à 2/10 et 5/10, mais avec un champ visuel à 5 ou 10° et le malade était incapable de se conduire seul.

L'examen ophtalmoscopique montrait une atrophie blanche des deux papilles.

Le malade est mort d'urémie une quinzaine de mois plus tard.

« L'insuffisance rénale, ou peut-être hépato-rénale, paraît être la cause de ces accidents qui méritent d'être mieux connus, mais qui ne peuvent pas nous surprendre. Nous savons, en effet, que l'acétylarsan est un stovarsol, dont la toxicité pour le nerf optique est bien connue. »

Observation de M. VELTER et Mlle OTSWALT

« Voici un malade que nous suivons depuis le mois de septembre pour chorio-rétinite maculaire, ayant eu des accidents graves après une série d'acétylarsan. »

M. D., âgé de 76 ans, s'est présenté pour la première fois à la consultation de Saint-Antoine le 10 septembre 1930, se plaignant de baisse rapide de la vision.

Depuis 1928, la vue diminuait progressivement et lentement, ce pourquoi il fut en traitement dans un service d'hôpital, d'août 1929 à mai 1930.

D'après les renseignements recueillis, l'acuité visuelle était :

V O D avec $+ 1 d = 5/35$.

V O G avec $+ 1 d = 5/10$.

Au fond d'œil on voyait à cette époque, à droite, de larges placards maculaires noirâtres.

A gauche, quelques amas blanchâtres. En présence de ces symptômes, on avait dû penser à une chorio-rétinite spécifique, et on avait prescrit une série d'acétylarsan.

Après 11 piqûres, le malade a fait une crise de délire toxique pour laquelle il fut hospitalisé pendant 5 jours à Saint-Antoine, du 13 au 17 mai 1930.

A ce moment, l'urée sanguine était de 0 gr. 60.

Un mois après, à la Pitié, un nouvel examen du sang montre 0 gr. 75 d'urée et un B. W. négatif.

Depuis, l'état général s'améliore, mais la vue baisse rapidement.

Le 10 septembre, date de notre premier examen, nous constatons que l'acuité visuelle est de 3/10 avec correction, plus faible à droite qu'à gauche.

Les réactions pupillaires sont normales.

Au fond d'œil. — A droite : de larges placards maculaires noirâtres, avec plusieurs petites hémorragies dans la même région; la papille est blanchâtre, avec excavation physiologique très accentuée.

A gauche : on voit quelques petites taches légèrement blanchâtres.

Le champ visuel était peut-être très légèrement rétréci, la tension oculaire était normale.

Le 15 septembre, l'urée sanguine est encore de 0 gr. 75.

Dans la période qui suit, la vue continue à baisser.

Le 4 octobre, V O D G égale à 2/10 faible avec correction, pourtant l'urée sanguine est revenue à 0 gr. 30; la T. A. est à 13-7.

Le 11 octobre, la vue n'est plus que de 1/10 à droite, 2/10 à gauche.

On constate un scotome central absolu des deux côtés.

Au fond d'œil, on voit toujours à droite les larges placards maculaires, et une petite zone de dépigmentation entourée d'une hémorragie; les autres hémorragies ont disparu.

La papille est de plus en plus blanche.

A gauche : la papille est également pâle avec un léger piqueté blanchâtre dans la région maculaire.

La tension oculaire est toujours normale.

« En somme, nous avons cru intéressant de vous présenter ce malade qui, ayant eu une choroïdite maculaire, à évolution lente, pouvant faire penser par son siège à une choroïdite syphilitique, fut traité par l'A. bien que le B. W. fut négatif.

L'étiologie de cette choroïdite reste incertaine, cependant nous pensons qu'il s'agit d'une choroïdite maculaire sénile.

Nous voulons insister à nouveau, et surtout, sur la toxicité du médicament employé, médicament qui, dans notre cas, semble avoir causé non seulement une crise toxique avec délire et augmentation de l'urée sanguine, avec poussée congestive des vaisseaux de la rétine et hémorragies maculaires consécutives, mais encore avoir activé l'évolution de l'atrophie optique et du scotome central devenu rapidement absolu. »

Observation de MM. DRACOUlidès et VEJIRTJIS
(Athènes)

« Ces derniers temps nous avons observé quelques accidents oculaires et auditifs causés par l'acétylarsan.

Nous avons pensé qu'il serait très utile de communiquer nos observations, afin de rendre attentifs les confrères qui croient et se fient à son innocuité absolue. »

Il s'agit d'une femme de 28 ans, hérédo-spécifique, qui a subi pendant sept ans un traitement irrégulier. Un examen de sang montre le B. W. négatif en 1926. Nous faisons une série de bismuth (20 injections de muthanol) et un mois après, une nouvelle prise de sang montra le B. W. faiblement positif (à deux laboratoires). Nouvelle série mixte arséno-mercurielle; comme arsenic nous lui faisons l'acétylarsan par la voie intra-musculaire (à cause des obstacles techniques et parce qu'elle supporte mal les sulfoarsénobenzènes intra-musculaires). Après la quatrième piqûre de 3 cc., la malade est prise d'une sur-excitation nerveuse, elle tremble et ne peut rester dans le même endroit plus de quelques minutes, elle étouffe, est agitée, se met en colère, elle sent des bourdonnements dans les oreilles, et son acuité visuelle s'affaiblit. Cet état persiste les jours suivants, sauf une amélioration de l'excitation nerveuse.

La malade n'a pas été suivie.

« L'affinité de l'acétylarsan qui se montre à l'égard des nerfs auditifs et optiques dans nos cas, nous oblige donc d'avoir pour ce médicament les mêmes réserves que pour tout autre de la série des acides arsiniques. »

Observations de MM. SÉZARY et BARBÉ

« Nous avons observé des accidents oculaires causés par l'acétylarsan, chez des malades soignés en dehors de notre service. »

1° Un tabétique qui avait reçu 6 injections en 2 semaines eut un grave rétrécissement du champ visuel, avec atrophie optique consécutive.

2° Une malade âgée de 35 ans, hérédo-spécifique, traitée pour épilepsie parkinsonnienne et troubles intellectuels par 20 injections tri-hebdomadaires, eut également un rétrécissement considérable du champ visuel, et une atrophie optique bilatérale.

3° Un tabétique reçoit une première fois à Lamalou, en juin 1928, une série de 10 injections tri-hebdomadaires d'A. Aussitôt après, survient une baisse notable de la vision.

Cependant, un autre médecin, en Bretagne, refait, fin octobre, une seconde série analogue qui aggrave les troubles oculaires (rétrécissement considérable du champ visuel, décoloration des papilles).

Il est traité ensuite par le bismuth, l'huile grise, le li-piodol sans incidents.

En mars 1929, il reçoit encore de l'A. Cette fois la médication n'a pas aggravé son amblyopie et cependant la cécité complète était à craindre chez ce malade.

Observation due à l'obligeance du Docteur BARBÉ

Madame Cl., 35 ans, employée de banque, aurait contracté la syphilis en 1915.

Cette syphilis n'aurait jamais été soignée.

En 1926 : la malade présente une crise convulsive d'aspect bravais-jacksonien, localisée au bras gauche et à la bouche. Pas de perte de connaissance; pas de morsure de la langue, pas de miction involontaire.

A ce moment la malade est soignée par : Valériane, toniques, Hémostyl.

En mai 1930 : nouvelle crise convulsive.

Puis survient une baisse légère de la vue.

En même temps apparaissent des troubles de la mémoire, de l'obnubilation, une diminution considérable de l'olfaction.

Il n'y a pas de céphalées, et pas de diminution de l'acuité auditive.

La malade est traitée d'abord par gardénal et Phytine Ciba.

Puis, on commence un traitement par l'acétylarsan sans avoir, paraît-il, ni fait le diagnostic, ni fait d'examen humoral. On injecte 20 ampoules de 3 cc. à raison de 3 ampoules par semaine, du 27 juin 1930 au 10 août 1930.

La baisse de la vue s'accroît considérablement après les injections d'A. En juillet-août, la malade ne voit plus pour se conduire.

En octobre 1930 on porte le diagnostic de syphilis nerveuse.

Les réflexes tendineux sont exagérés des deux côtés, avec plus d'intensité à droite.

A droite il y a une ébauche de Babinski, et on provoque un clonus inépuisable du pied.

Parésie faciale droite.

Pas de signes cérébelleux.

L'exploration de la mémoire montre une amnésie de fixation et une conservation des souvenirs d'enfance.

A l'examen ophtalmologique pratiqué le 25 octobre 1930, à la Pitié, on trouve que les pupilles réagissent nor-

malement, que l'acuité visuelle est de 4/10 après correction, que le champ visuel est très rétréci concentriquement, que les papilles sont décolorées.

Le 28 octobre 1930, un examen du sang montre B.-Wassermann H° et Hecht H°. Dans le L. C. R., l'albumine est à 0.40 gr., le glucose à 0 gr. 48; les lymphocytes sont au nombre de 3,8.

Le benjoin colloïdal est négatif. Le B.-Wassermann H°.

On institue un traitement par le Bivatol et par l'acétylarsan. De celui-ci on injecte 4 ampoules du 6 novembre au 20 novembre 1930. On arrête les injections dès qu'on apprend que la vue avait baissé à la suite de la première série d'A. faite en juin-août.

En mars 1931, on trouve dans le sang : B. W. H° et Hecht H°.

Un examen ophtalmologique est pratiqué le 19 mars par le Docteur Coutela, qui constate :

« Un rétrécissement considérable des champs visuels et une atrophie simple bilatérale, très accusée. »

Actuellement, la malade se porte mieux.

Sa mémoire est meilleure.

Elle est moins obnubilée. Les idées reviennent plus nettes, plus précises. Les réflexes tendineux sont normaux. Il n'y a pas de signe de Romberg. Pas de troubles de la marche, sauf ceux qui sont dus à la baisse de la vue.

L'état visuel est stationnaire. Les pupilles sont égales et régulières, elles réagissent très faiblement à la lumière.

La malade peut lire les grosses lettres, et voit les personnes d'une façon très indistincte.

Observation due à l'obligeance du Dr DELORD (Nîmes)

M. A., 50 ans. Accident syphilitique initial il y a 10 ans. A été soigné régulièrement à Nîmes et à Uriage.

Il y a 6 mois : hémiparésie droite avec aphasie; intégrité du facial.

Rien aux urines, urée sanguine normale.

Traitement mercuriel énergique.

Au bout de 4 mois se produit une intoxication mercurielle : stomatite et diarrhée violentes.

L'hémiparésie s'est fortement améliorée.

On remplace les injections mercurielles par des injections d'acétylarsan, 2 par semaine, de 3 cc.

Après la septième piqûre, le malade se plaint de troubles visuels persistants.

Après la huitième, la vision diminue à tel point que M. A. a beaucoup de peine à se conduire.

Il est conduit chez moi le 31 décembre 1931.

Je constate au point de vue oculaire : pupilles égales; réflexes pupillaires normaux.

A chaque œil, l'acuité visuelle est égale à l'unité après correction de 1.5 dioptrie d'hypermétropie. Le champ visuel est très diminué des deux côtés : ses limites sont, à droite, de 15°, 10°, 10°, en dedan, en bas et en haut.

A gauche elles sont de 10°, 12°, 9°, en dedans, en bas et en haut.

Au fond d'œil, signes ophtalmoscopiques discrets : diminution légère du calibre des vaisseaux.

Des injections d'acétylcholine ont été faites tous les jours pendant un mois. Sous l'influence de cette médication, le champ visuel s'est amélioré, mais sans redevenir normal. Le malade peut se conduire et se déclare guéri.

L'acuité visuelle est restée toujours excellente.

Il persiste une décoloration nette des papilles.

« La cause des lésions paraît bien devoir être attribuée à l'acétylarsan.

En effet, on pourrait hésiter avec le diagnostic de spasme des branches de l'artère rétinienne, mais dans

cette hypothèse, l'ophthalmoscope aurait montré un rétrécissement filiforme des vaisseaux. »

Observation de M. VAN DER STRATEN (*Bruxelles*)

Un Monsieur, âgé de 68 ans, m'a consulté au mois de mai 1930, pour un trouble très gênant de la vue, survenu brusquement en même temps que de la diarrhée, le jour de la dixième injection d'acétylarsan, à la dose de 2 cc. tous les deux jours.

Acuité visuelle normale aux deux yeux.

Pas de lésions apparentes du fond d'œil, mais rétrécissement concentrique très prononcé du champ visuel, qui expliquait le trouble de la vue.

Le champ visuel s'est beaucoup élargi du côté temporal seulement. Pour le reste, l'état est stationnaire depuis plus de deux ans.

« J'ai porté mon attention sur une atrophie des nerfs optiques qui ne se manifeste pas, et sur un glaucome simple, maladie dont je me défie toujours, car elle joue souvent de mauvais tours au malade et au médecin.

La tension oculaire n'a jamais dépassé 22-23. »

Observation de MM. SÉZARY et BARBÉ

Un tabétique, à la suite de 6 injections d'acétylarsan, faites en 2 semaines, se plaignait de phosphènes.

Ceux-ci disparurent au bout de quelques mois.

Observation de M. JAME

Une malade de 31 ans, syphilitique, reçut une série d'injections tri-hebdomadaires de 3 cc. d'acétylarsan.

A la quinzième injection elle accuse des troubles photopsiques. Mais les troubles étaient apparus dès la sixième injection et s'étaient de plus en plus accentués depuis. Elle voyait des « ronds bleus » éblouissants quand elle fixait un objet éloigné.

L'examen ophtalmologique ne montra aucune anomalie de l'acuité, ni du champ visuel ou du fond d'œil.

Le traitement fut suspendu.

Trois mois plus tard, ces troubles subjectifs avaient presque complètement disparu.

Observation de M. LAURENT (*Saint-Etienne*)

Une malade de 22 ans reçut en période secondaire 5 injections d'acétylarsan seulement.

Un mois plus tard, elle présenta une papillite intense avec cécité unilatérale.

Nous vîmes la lésion s'améliorer rapidement par le Rhodarsan.

Avant de terminer ce chapitre, citons encore ces quelques lignes extraites d'une lettre que nous a adressée le Professeur Weill (de Strasbourg) :

« Je me rappelle un cas d'atrophie subite des deux nerfs optiques avec cécité complète, que j'avais vu il y a 4 ans en consultation avec un des dermatologistes

les plus autorisés. Il s'agissait d'une dame atteinte de maladie de cœur, et qui, pour une ancienne affection spécifique, faisait un traitement à l'acétylarsan. Vis-à-vis de mon confrère dermatologiste, j'émettais l'opinion que l'atrophie devait être mise sur le compte du traitement, l'affection cardiaque ne pouvant pas expliquer cette atrophie subite bilatérale. Mais le confrère m'objecta que, malgré le très grand nombre de malades qu'il traitait depuis des années, il n'avait jamais rien observé de pareil.

La malade mourut après quelques jours.

Je n'hésite pas à mettre la cécité bilatérale subite sur le compte du traitement. »

CHAPITRE IV

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

Nous avouerons tout d'abord que la mise au point de ce chapitre nous a fort embarrassés.

Ceci pour plusieurs raisons : les troubles visuels de l'acétylarsan se présentent sous des aspects cliniques variés, et leur classification est souvent malaisée.

un certain nombre d'observations sont incomplètes, ce qui rend notre étude plus difficile;

enfin, certains termes pouvant s'interpréter de plusieurs façons, nous ne savons pas toujours quelle a été la pensée exacte de l'auteur qui les a employés.

Qu'il nous soit permis, pour notre part, de préciser la signification que nous entendons donner à quelques termes.

Lorsque nous parlons de névrite optique, il est entendu que ce terme évoquant une atteinte inflammatoire, ne convient pas exactement (bien qu'il soit admis), quand il s'agit d'une atteinte toxique du nerf optique.

Nous employons donc le mot névrite dans le sens

de « lésion du nerf », abstraction faite de toute idée d'inflammation.

L'expression « névrite rétro-bulbaire » a donné lieu à plusieurs définitions :

atteinte de la portion rétro-bulbaire ou rétro-oculaire du nerf optique;

atteinte du faisceau central ou maculaire, se traduisant par un scotome central;

névrite sans modification des papilles.

Nous ne possédons point de documents anatomo-pathologiques concernant les lésions de l'A. Nous ne pouvons donc préciser si c'est la portion rétro-bulbaire seule qui est touchée.

D'autre part, l'étude des symptômes fonctionnels ne permet pas, dans la majorité des cas, de retrouver de scotome central.

Nous conservons donc avant tout à « névrite rétro-bulbaire » le sens de : névrite sans modification des papilles.

Nous allons maintenant essayer d'interpréter les observations dont nous résumerons les points principaux.

Observation I (TERRIEN)

Chez cette malade, âgée de 35 ans, non syphilitique, les troubles visuels surviennent 6 jours après la sixième injection d'acétylarsan.

Au début, la malade se plaint de voir très mal « comme au travers d'un brouillard » qui s'épaissit rapidement.

Cinq jours plus tard, il ne subsiste plus que la perception lumineuse, qui disparaît bientôt à son tour.

La pression exercée d'avant en arrière sur les globes oculaires réveille une légère douleur. Les réflexes pupillaires à la lumière sont presque complètement abolis.

Au fond d'œil on ne note rien d'anormal.

La malade est traitée par des injections intra-veineuses d'hyposulfite de soude. La vision s'améliore très notablement.

Il s'agit ici d'une névrite rétro-bulbaire aigüe.

Les troubles visuels du début étant mal précisés, il est difficile de savoir si, les premiers jours, il y a eu un scotome central s'étendant rapidement vers la périphérie, ou d'emblée une atteinte diffuse de tout le champ visuel.

En tous cas, très vite, la totalité du champ visuel est touchée, d'où amaurose. Remarquons l'absence de modification des papilles. L'évolution est favorable comme cela se voit fréquemment dans les névrites rétro-bulbaires : la vue revient, en partie tout au moins.

Il est regrettable que l'on ne sache pas si la vision a reparu d'abord au centre ou à la périphérie du champ visuel.

En résumé : voici une névrite aigüe dans laquelle les troubles étendus à tout le champ visuel aboutissent rapidement à la perte complète de la vision, sans qu'on observe de modifications anormales du fond d'œil.

L'évolution est heureuse et l'atrophie optique ne se produit pas.

Observation II (HAMBRESIN)

Chez ce malade, âgé de 55 ans, syphilitique, les troubles visuels apparaissent déjà après la première piqure et s'aggravent considérablement après la seconde.

En effet, le lendemain, le malade voit tout « à travers un brouillard épais ». Puis, quelques heures plus tard, il ne distingue plus rien.

A l'examen :

Les pupilles dilatées ne réagissent plus à la lumière.

Il persiste une faible perception lumineuse à gauche principalement.

Les papilles sont normales; les vaisseaux rétinien sont rétrécis.

Malgré une thérapeutique intensive, l'atrophie s'installe et avec elle une cécité complète et définitive.

Dans cette observation, comme dans celle du Professeur Terrien, les troubles du début sont mal précisés. Il semble qu'après la première injection, il y ait eu simplement baisse de l'acuité visuelle. Mais après la deuxième injection, les troubles s'accroissent si rapidement jusqu'à la perte presque complète de la vision, qu'alors il y a atteinte de tout le champ visuel, aussi bien périphérique que central.

A ce moment, les papilles sont encore normales.

Les vaisseaux sont rétrécis : il est possible que cette modification de calibre soit due à l'acétylsan. Cependant on peut supposer, étant donné l'hypertension du malade (24-11) que le rétrécissement est antérieur aux accidents toxiques.

Malgré la thérapeutique, la dégénérescence des fi-

bres optiques se produit, entraînant la perte complète et définitive de la vision.

A ce moment les papilles blanchissent.

En résumé :

Ce malade présente une névrite aigüe sans modification des papilles. Il y a très rapidement atteinte diffuse de tout le champ visuel, causant en quelques jours une cécité complète qui devient bientôt définitive par atrophie des nerfs optiques.

Observation III (RENARD)

Le malade, âgé de 70 ans, spécifique, accuse lors d'un premier traitement par l'acétylarsan, une baisse de la vision mal précisée, ne s'accompagnant pas de lésions apparentes du fond d'œil.

Un second traitement est entrepris un an et demi plus tard.

Après 7 injections la vue baisse brusquement.

L'examen montre :

Un scotome central bilatéral pour le vert et le rouge; un léger rétrécissement du champ visuel, du côté nasal; une baisse importante de l'acuité visuelle.

Le fond d'œil est normal.

Un mois et demi après, il y a une grosse amélioration ::

Le scotome central n'existe plus que pour le vert et pour les petits index; le champ visuel périphérique est redevenu normal. L'acuité visuelle est sensiblement remontée.

Ce malade présente, à l'occasion du second traitement, une névrite sans signes ophtalmoscopiques.

Il y a prédominance de l'action toxique sur les fibres

maculaires, donnant lieu à une baisse de l'acuité et à un scotome central relatif. Mais il existe également une légère atteinte partielle des fibres de la périphérie, expliquant le faible rétrécissement du côté nasal, lequel disparaît d'ailleurs au bout de quelques semaines.

En résumé :

L'A. n'a provoqué qu'une névrite rétro-bulbaire légère qui a eu une évolution favorable.

Observation IV (VAN DUYSE)

Le malade, âgé de 40 ans, présente à la suite d'un traitement par l'acétylarsan, une baisse considérable de la vision.

Il ne perçoit qu'à peine les mouvements de la main et seulement à la périphérie du champ visuel.

Les papilles sont normales.

Quelques semaines plus tard, le malade perd complètement la vue. A ce moment on constate une pâleur atrophique des papilles.

Les symptômes notés au début chez ce malade : scotome central (ici absolu et très étendu), conservation du champ visuel périphérique, absence de signes ophtalmoscopiques, montrent qu'il s'agit d'une névrite rétro-bulbaire type, avec atteinte prédominante des fibres axiales. Il est à remarquer que cette névrite ne présente pas l'évolution favorable qui s'observe souvent au cours des névrites axiales : elle aboutit à l'atrophie optique.

En résumé :

Chez ce malade, l'A. détermine une névrite du type

rétro-bulbaire classique avec, au début, altération des fibres optiques, axiales surtout. Puis les fibres les plus périphériques sont touchées à leur tour, et la dégénérescence des nerfs optiques se produit, entraînant l'atrophie et la cécité.

Observation V (BUREAU)

Il s'agit d'un malade chez lequel une seconde série d'A. détermine des troubles visuels aboutissant, en quelques jours, à la cécité complète et définitive.

L'observation étant des plus incomplètes, on en est réduit aux hypothèses.

On peut supposer qu'il y a eu dès le début atteinte diffuse de toutes les fibres optiques, aussi bien axiales que périphériques.

Bien que l'auteur ne parle pas de l'aspect des papilles, il est vraisemblable qu'elles ont blanchi au bout d'un certain temps, traduisant l'atrophie des nerfs optiques.

Observation VI (BAILLIART)

La malade, âgée de 65 ans, non syphilitique, reçoit 6 injections d'A. dans un délai très court.

La dernière piqûre est suivie très vite d'une amaurose bilatérale.

L'examen ophtalmologique montre à ce moment :

Une perte complète de toute perception visuelle avec, signe très important, une persistance des réflexes pupil-

lares! un aspect normal des papilles; un rétrécissement marqué des vaisseaux rétiniens.

Le traitement à l'acétylcholine n'amène aucune amélioration, et un mois plus tard, les pupilles cessent de réagir en même temps que les papilles se décolorent.

Chez cette malade, l'A. détermine l'apparition brutale d'une cécité, sans signes avertisseurs locaux de la catastrophe.

M. Bailliart attire l'attention sur la persistance des réflexes pupillaires, alors que l'amaurose est totale.

Ce symptôme plaide en faveur d'une cécité d'origine corticale.

Il semble d'ailleurs que l'A ait également produit des lésions des voies optiques antérieures puisque, au bout d'un mois, les pupilles cessent de réagir, et les papilles blanchissent.

Il est intéressant de noter le rétrécissement des vaisseaux rétiniens, qui est vraisemblablement provoqué par l'acétylarsan.

Peut-être ce trouble vasculaire a-t-il contribué à l'évolution de l'atrophie optique?

En résumé :

L'acétylarsan a touché la corticalité, déterminant l'apparition subite d'une cécité d'origine centrale, et a provoqué une double atrophie optique, rendant ainsi le malade définitivement aveugle.

Observation VII (MM. LOUSTE et GRIFFITHS)

La malade, âgée de 57 ans, atteinte de néphrite azotémique, reçoit en avril 1932, 3 injections d'acétylarsan, qui sont suivies des réactions indiquant son intolérance.

On refait pourtant une quatrième injection quelques semaines plus tard (le 4 juin). Quelques heures après apparaissent des symptômes multiples d'intoxication : température à 40°, convulsions généralisées, éruption ortiée.

Le soir, la malade ressent quelques picotements aux yeux. Le lendemain, elle ne voit plus rien.

A l'examen ophtalmologique pratiqué le 16 juin, on trouve un fond d'œil normal.

Le myosis est tel qu'on ne peut rechercher les réflexes pupillaires.

D'ailleurs, il est bon de rappeler que, lors d'un examen, fait le 20 mai, on trouvait que les pupilles réagissaient à l'accomodation, mais pas à la lumière.

Le 2 juillet, on note que les papilles deviennent blanches.

La cécité reste définitive.

Chez cette malade, l'A. provoque l'apparition brutale d'une amaurose complète, quelques heures après une injection.

Cette amaurose est précédée de manifestations d'intolérance, et en particulier de signes d'irritation corticale; mais localement, le seul symptôme avant-coureur consiste en picotements.

Les pupilles ne réagissant pas à la lumière, déjà avant les accidents (Argyll-Robertson probable), on ne peut savoir si, au début, la cécité est d'origine cor-

ticale, ou si, dès ce moment, elle traduit l'atteinte des voies optiques antérieures.

En tous cas, les nerfs optiques sont touchés, puisque un mois plus tard les papilles blanchissent.

Y a-t-il eu à la fois lésion toxique des centres visuels corticaux et des voies optiques antérieures, ou seulement altération de ces dernières? Il nous est difficile de le dire.

En résumé :

L'acétylarsan cause une cécité subite, sans signes prémonitoires locaux.

L'apparition de cette cécité est immédiatement précédée de symptômes indiquant une irritation du cortex. Au bout d'un mois, l'atrophie optique devient évidente, et la cécité s'installe définitivement.

Observation VIII (TERSON)

Chez cette malade, la troisième injection est suivie, au bout de quelques heures, d'une crise intense de délire, et d'une amaurose bilatérale absolue.

Rapidement, la décoloration des papilles traduit l'atrophie optique.

Peu à peu s'établit une hallucinose permanente.

L'acétylarsan a exercé une action toxique en même temps sur le cerveau et sur les nerfs optiques.

L'auteur ne précisant pas si, au début des accidents, les pupilles réagissaient ou non à la lumière, et la perte de la vision ayant été si soudaine, on peut se demander si la cécité n'a pas été d'abord une cécité

corticale rapidement accompagnée d'une cécité par atrophie optique.

Il est bien entendu que, si dès le début, les réflexes pupillaires étaient abolis, il s'agirait plutôt d'une amaurose par intoxication massive de la totalité des nerfs optiques ; intoxication grave s'accompagnant de signes d'excitation corticale et provoquant en peu de temps une atrophie optique complète.

En résumé :

L'acétylarsan a déterminé une cécité définitive dont l'apparition brutale n'a pas été précédée de signes avertisseurs locaux, mais s'est accompagnée de symptômes indiquant l'irritation de la corticalité.

Observation IX (TOULANT)

Le sujet, âgé de 45 ans, perd complètement la vision le lendemain de la troisième injection d'acétylarsan.

Dans les mois suivants, la vision maculaire remonte de moitié, mais le champ visuel reste considérablement rétréci des deux côtés.

On constate alors une atrophie blanche des deux papilles.

Chez ce malade il y a d'emblée atteinte diffuse de toute l'étendue du champ visuel, produisant une brusque amaurose.

Les fibres maculaires, moins touchées probablement, ne dégèrent qu'en partie et on voit au bout d'un certain temps la vision centrale remonter à 5/10; tandis que les fibres périphériques s'atrophient en

totalité laissent subsister un rétrécissement concentrique très marqué du champ visuel.

Remarquons ici encore l'absence de modifications des papilles au début des accidents. Ce n'est que dans les mois suivants que les papilles blanchissent, tra-
duisant l'atrophie partielle des nerfs optiques.

Voici donc encore un cas d'amaurose subite; mais, cette fois, l'évolution est relativement favorable puisque le malade récupère un peu de vision.

Observation X (DRACOULDÈS et VEJIRTJIS)

La malade, âgée de 28 ans, présente après la quatrième piqûre d'acétylarsan des phénomènes d'excitation cérébrale, accompagnés de bourdonnements d'oreilles et de baisse de la vision.

Le manque de détails complémentaires nous gêne pour interpréter cet accident visuel.

Remarquons une fois de plus les signes d'excitation cérébrale coïncidant avec l'affaiblissement de la vue.

Observation XI (M. VELTER et Mlle OSTWALT)

Le malade, âgé de 76 ans, porteur de lésions de choroïdite maculaire, vraisemblablement d'origine sénile, reçoit 11 injections d'acétylarsan.

A la suite de la onzième piqûre le malade fait une crise de délire toxique, et sa vue baisse rapidement et progressivement. Bientôt les papilles blanchissent.

Ici l'A. n'a fait qu'activer l'évolution des lésions existantes, et précipiter l'apparition de l'atrophie optique.

Une fois encore l'A. a irrité les centres corticaux, ainsi qu'en témoigne la crise de délire présentée par le malade.

Observations XII, XIII et XIV (SÉZARY et BARBÉ)

1. Un tabétique et une malade atteinte de méningite spécifique, traités par l'acétylarsan présentent un rétrécissement concentrique considérable du champ visuel.

Au bout de quelques semaines les papilles se décolorent, traduisant l'atrophie optique partielle.

Voici deux cas où seules les fibres de la périphérie du nerf sont touchées par l'A. et dégénèrent. (Les auteurs ne signalent pas de baisse de l'acuité centrale).

L'atrophie se manifeste par la pâleur des papilles.

2. Un tabétique accuse aussitôt après une série de 10 injections d'A. une baisse notable de la vision.

Un second traitement, quatre mois plus tard, produit une aggravation : on note alors un rétrécissement concentrique très marqué des deux champs visuels. Puis les papilles se décolorent.

Un troisième traitement n'amène heureusement pas une nouvelle aggravation et le malade ne devient pas complètement aveugle.

Les troubles visuels survenus à la suite de la première série d'injections n'étant pas précisés, on ne peut que supposer que déjà ils étaient dûs à un rétré-

cissement du champ visuel qui s'accroît lors du second traitement. A ce moment les papilles blanchissent, traduisant l'atrophie des fibres optiques.

En résumé : Nous venons de voir trois malades chez lesquels l'A. exerce son action toxique, surtout sur les fibres périphériques qui par la suite s'atrophient, déterminant ainsi un rétrécissement concentrique définitif.

La forme clinique de troubles visuels observée chez ces malades est superposable à celle que produisent habituellement l'atoxyl, l'arsacétine, la tryparsamide.

Observation XV (BARBÉ)

La malade, âgée de 35 ans, spécifique, bien qu'accusant déjà une baisse de la vue, reçoit du 27 juin 1930 au 10 août 1930, vingt piqûres d'A. à la suite desquelles elle présente une aggravation considérable de ses troubles visuels.

Deux examens ophtalmologiques pratiqués l'un le 25 octobre 1930, l'autre le 19 mars 1931, montrent un rétrécissement concentrique des deux champs visuels, une baisse notable de l'acuité centrale, et un aspect atrophique des papilles. Cependant la malade ne perd pas complètement la vue. Actuellement son état oculaire est stationnaire.

Il est regrettable qu'on n'ait pu préciser la nature du trouble de la vue existant avant le traitement, et que celui-ci aggrave ou complique très notablement. L'A. a lésé fortement les fibres de la périphérie du

nerf optique, et il y a lieu de supposer que la baisse importante de l'acuité visuelle lui est également imputable.

Les fibres centrales ont donc été touchées elles aussi, mais moins gravement que les autres, ce qui permet à la malade de conserver un peu de vision.

-On peut rapprocher ces accidents de ceux qu'on observe habituellement avec d'autres pentavalents.

Observation XVI (DELORD)

Le malade, âgé de 50 ans, spécifique, se plaint après la 7^e injection d'A. de troubles visuels. Malgré cela on fait une nouvelle piqûre qui est suivie d'une baisse de la vision telle que le malade a beaucoup de peine à se conduire.

L'examen ophtalmologique montre un rétrécissement très prononcé du champ visuel. Le champ temporal est peu touché. L'acuité visuelle est normale après correction.

Au fond d'œil on note une diminution légère du calibre des vaisseaux.

Les injections d'acétylcholine déterminent un élargissement du champ visuel. Cependant les papilles sont nettement décolorées.

Il s'agit d'une névrite avec rétrécissement périphérique du champ visuel sans atteinte de la partie centrale. Le champ temporal est peu modifié, ainsi que cela se voit dans certaines névrites provoquées par la tryparsamide.

A la suite du traitement on note un élargissement

du champ visuel vraisemblablement dû à la régénération des fibres para-centrales. Quant aux fibres situées plus à la périphérie du nerf, elles dégénèrent et s'atrophient.

Cette atrophie se traduit par une décoloration papillaire primitive.

Le léger rétrécissement des vaisseaux noté lors du premier examen, peut être dû à l'A.; à moins qu'il ne soit en rapport avec les lésions d'artérite syphilitique.

On peut comparer ces accidents avec ceux qu'on constate dans les intoxications par la tryparsamide, par exemple.

Observation XVII (VAN DER STRAETEN)

Le malade, âgé de 68 ans, présente brusquement le jour de la dixième injection d'acétylarsan un trouble très gênant de la vue.

L'examen ophtalmologique montre un rétrécissement concentrique très prononcé du champ visuel, aux deux yeux; une acuité visuelle normale. Pas de lésions du fond d'œil.

Tout d'abord nous écartons l'hypothèse de glaucome formulée par M. Van der Straeten, car le diagnostic de troubles visuels dus à l'A. nous semble plus vraisemblable.

L'A. détermine chez ce malade une névrite aiguë, sans signes ophtalmoscopiques, se manifestant par un rétrécissement concentrique important du champ visuel. Seules les fibres de la périphérie du nerf sont touchées, les fibres axiales étant respectées.

Dans cette observation l'évolution est favorable, puisque non seulement l'atrophie optique ne se manifeste pas, mais encore le champ visuel s'élargit du côté temporal.

Nous savons qu'avec les pentavalents, la tryparsamide en particulier, le champ temporal est souvent moins modifié que le reste du champ visuel périphérique.

Observation XVIII (SÉZARY et BARBÉ)

Un tabétique reçoit 6 injections d'acétylarsan, à la suite desquelles il se plaint de phosphènes. L'arrêt du traitement en amène lentement la disparition.

Chez ce malade, l'A. n'a fait qu'irriter les fibres optiques, sans les léser profondément.

Observation (JAME)

Chez cette malade les troubles visuels apparaissent après la sixième injection et vont en s'accroissant avec les injections suivantes.

Ce sont des troubles uniquement subjectifs : « ronds bleus éblouissants », dit la malade.

Il n'y a aucun symptôme fonctionnel ou objectif anormal.

Le traitement est suspendu, et trois mois plus tard les troubles ont disparu.

On peut comparer ces symptômes d'irritation optique à ceux que l'on observe fréquemment au cours de traitements par la tryparsamide.

EN RÉSUMÉ :

Par l'étude des observations, on apprend que les lésions oculaires causées par l'acétylarsan sont bilatérales, qu'elles suivent une évolution parallèle aux deux yeux, que cette évolution est rapide et aboutit dans la plupart des cas à une atrophie totale ou partielle des nerfs optiques.

Au point de vue clinique, on observe des symptômes subjectifs, fonctionnels et objectifs.

Les symptômes subjectifs sont d'intensité variable, suivant les malades (phosphènes, sensation de brouillard devant les yeux, perte complète de la vision.

Au début, *les symptômes fonctionnels* se traduisent soit par des troubles étendus à tout le champ visuel (centre et périphérie); soit par un rétrécissement concentrique du champ visuel avec ou sans baisse de l'acuité centrale (s'apparentant ainsi aux symptômes habituellement observés avec les autres pentavalents); soit par une amaurose à apparition brutale, sans signes avertisseurs du danger. Cette amaurose est parfois accompagnée ou immédiatement précédée de manifestations indiquant une irritation du cortex.

Enfin, plus rarement, c'est un scotome central absolu et géant qu'on décèle.

Les symptômes objectifs : dans aucune autre observation on ne note de changement de coloration ou de forme des papilles, à la période initiale des accidents. Mais au bout d'un temps généralement restreint, on

voit survenir chez presque tous les malades une décoloration papillaire du type atrophie simple ou primitive.

L'évolution tardive est variable:

Les troubles subjectifs légers non accompagnés de symptômes fonctionnels et objectifs, disparaissent lentement.

Les troubles fonctionnels s'atténuent quelquefois (obs. de Terrien, Delord, Toulant, Van der Straeten). Souvent ils persistent sans changement (obs. de Sézary et Barbé, Barbé-Hambresin).

Les cécités survenues d'une façon pour ainsi dire foudroyante sont définitives (obs. de Louste, Bailliart, Terson).

Nous voyons donc que les troubles visuels provoqués par l'acétylarsan sont le plus souvent très graves: certains malades deviennent définitivement aveugles; d'autres acquièrent une baisse de la vision plus ou moins importante.

La dose totale d'A. nécessaire pour déclancher les accidents est très variable, suivant les malades.

Chez les uns les troubles visuels ne surviennent que lorsqu'on leur a injecté un total de 20 cc. (Delord, Van der Straeten) ou plus.

Chez d'autres, en particulier chez ceux qui présentent des troubles de la perméabilité rénale, il suffit de 12 cc., de 7 cc. ou même de 2 cc. seulement pour faire apparaître les troubles oculaires.

Nous nous excusons de ne pas faire une étude plus approfondie, mais cela nous est difficile étant donné

que dans plusieurs observations nous ne trouvons mentionné ni les doses par injections, ni le nombre exact de piqûres faites jusqu'à l'apparition des troubles visuels.

CHAPITRE V

ETIOLOGIE

Il faut envisager d'une part le rôle de l'acétylarsan, et d'autre part le rôle du terrain sur lequel il agit.

Le médicament.

SÉZARY, DE FONT-RÉAULX et BARBÉ insistent sur les questions voies d'introduction et posologie.

Voies d'introduction : Il vaut mieux ne pas utiliser la voie intraveineuse, plus dangereuse que les voies intra-musculaire ou sous-cutanée. Celles-ci peuvent être employées indifféremment.

L'influence de la posologie sur la production des troubles visuels est très importante.

1. Les très fortes doses injectées en une fois peuvent être nocives. Cependant si l'on se trouve en présence de sujets très vigoureux et ne pouvant venir chez le médecin qu'une fois par semaine, on peut essayer d'injecter des doses de 4-5 cc. comme le font : Mahoux, Berthier, Vargas, Hamon, Martin, Laurent, Lloyd, Lacapère et bien d'autres.

2. Il faut prendre garde de ne pas faire des injections trop rapprochées les unes des autres, que ce soit à des doses normales ou même faibles. Par exemple pour l'A. des injections tri-hebdomadaires au lieu d'injections bi-hebdomadaires.

En effet dans plusieurs observations nous voyons que les injections ont été faites suivant une fréquence plus grande que normalement.

Ex. : Observation de Terrien (6 inj. en 15 jours).

Observation de Barbé (injections tri-hebdomadaires).

Observations de Sézary et Barbé (inj. tri-hebdomadaires).

Observation de Van der Straeten (inj. tous les deux jours).

Observation de Toulant (3 inj. en 6 jours).

Observation de Bailliart (3 inj. en 8 jours, puis 3 inj. en 3 jours).

La complication oculaire s'explique aisément par le fait que l'A. exerce une action presque constante sur le nerf optique. Il est évident que si cette notion est valable chez un sujet dont les reins fonctionnent normalement, elle l'est encore bien plus chez un sujet atteint d'insuffisance rénale.

3. La dose totale administrée dans une ou plusieurs séries ne paraît pas jouer un rôle dans la production des accidents oculaires, à moins bien entendu, qu'un défaut d'élimination ne détermine une accumulation de l'acétylarsan.

En résumé :

a) Si l'on veut éviter les troubles visuels de l'A., il vaut mieux ne pas dépasser la dose habituelle de 3 cc. par injection.

Cependant, chez des sujets indemnes de toute tare organique importante, et que leurs occupations empêchent de venir deux fois par semaine à la consultation, on pourra essayer prudemment des injections de 4-5 cc. une fois par semaine.

b) Il est plus prudent de ne pas dépasser le rythme de deux injections par semaine, même si les doses injectées chaque fois sont inférieures à la dose normale de 3 cc.

On nous objectera que plusieurs²⁶ auteurs ont fait des injections d'A. tous les deux jours sans accidents (Lamouroux, Griolet, Pilgrain, Moulinié, Combemale et Trinquet et d'autres).

Pourtant nous conseillons de n'injecter l'A. que deux fois par semaine pour les doses de 3 cc. ou inférieures à 3 cc., et une fois pour les doses supérieures.

c) Un traitement institué à des doses normales et suivant un rythme prudent peut être poursuivi assez longtemps. Mais le nombre de 16 piqûres pour les doses égales ou inférieures à 3 cc., ou de 10-12 piqûres pour les doses supérieures à 3 cc. nous semble suffisant pour une série.

Le terrain :

Les données posologiques n'éclairent pas complètement l'étiologie des troubles visuels de l'A. Elles ne suffisent pas pour expliquer la production de certains accidents oculaires. En effet, un même traitement peut provoquer une névrite optique chez certains malades et ne se compliquer d'aucun trouble oculaire chez beaucoup d'autres.

De plus ce ne sont pas toujours ceux qui ont reçu les traitements les plus intensifs qui sont frappés. Un autre facteur joue donc un rôle important, c'est le terrain ou la prédisposition individuelle (Sézary et de Font-Réaulx).

LES CAUSES PRÉDISPOSANTES

Les causes prédisposantes sont :

Une lésion antérieure du nerf optique; ou de la rétine.

Une lésion antérieure du système nerveux central.

L'insuffisance rénale.

L'insuffisance hépatique.

L'intoxication alcoolique.

La déficience de l'état général.

1° Lésions antérieures du nerf optique et des membranes profondes :

Beaucoup de médecins les considèrent comme une contre-indication formelle à l'usage de l'A., car elles prédisposent tout particulièrement les malades aux accidents visuels.

Il faut donc avant d'entreprendre un traitement par l'A. faire un examen ophtalmologique complet.

Au congrès de la Société française d'ophtalmologie du mois de mai 1932, le docteur LACROIX, de Rouen, a parlé des accidents oculaires dûs au stovarsol sodique. A ce propos il a énuméré un certain nombre de symptômes qui, constatés avant le traitement, peuvent faire craindre une aggravation par l'acétylarsan. Ces symptômes sont les suivants :

Baisse visuelle.

Atrophie papillaire débutante.

Rétrécissement périphérique ou central du champ visuel.

Scotome central pour les couleurs.

En cas d'examen négatif, M. Lacroix conseille la recherche de la sensibilité rétienne à la lumière.

Nous pensons que si on constate chez un sujet un ou plusieurs des symptômes précités, il vaut mieux ne pas employer l'acétylarsan. De même si l'on se trouve en présence d'un malade atteint de chorio-rétinite maculaire.

Chez la malade de Barbé, qui accusait une baisse visuelle avant le traitement, les troubles visuels augmentent considérablement à la suite des injections d'acétylarsan.

Chez le malade de M. Velter et Mlle Ostwalt, on voit sous l'influence de l'A. la chorio-rétinite s'aggraver, et l'évolution de l'atrophie optique se précipiter.

Toulant cite deux malades, atteints de chorio-rétinite spécifique, chez lesquels l'A. a amené une aggravation des phénomènes oculaires.

2° *Lésions antérieures du système nerveux central
(en particulier des méninges).*

Elles ont une grande importance, parce qu'elles causent fréquemment des altérations latentes des nerfs optiques.

C'est principalement dans le tabès, où l'atrophie optique peut se produire en dehors de tout traitement, que l'acétylarsan est dangereux.

Il est également redoutable chez les malades ayant des lésions des gaines optiques (surtout si celles-ci ne se manifestent par aucun symptôme).

Ces méningites optiques donnent lieu à des réactions qui, dans certains cas, peuvent gagner le tractus optique, et provoquer une « fragilisation » (1) des fibres nerveuses qui deviennent de ce fait plus sensibles à l'action de l'acétylarsan. Ce sont d'abord et surtout les fibres marginales qui sont « fragilisées », à cause de leur voisinage immédiat avec les méninges.

Parmi les sujets ayant présenté des troubles visuels, il en est plusieurs ayant des altérations du système nerveux central.

Ce sont les malades de Barbé, Delord, Louste, Renard, Sézary et Barbé, Terson. Quatre d'entre eux sont des tabétiques avérés.

« On voit donc le rôle important que joue comme cause prédisposante une affection antérieure du système nerveux ou des méninges, surtout si elle provoque des lésions latentes du nerf optique. » (Sézary et de Font-Réaulx).

(1) Terme employé par MM. Sézary et de Font-Réaulx.

3° *L'insuffisance rénale.* — C'est une cause prédisposante, d'une importance capitale.

L'acétylarsan est doué d'un néphrotropisme considérable.

Le rein l'élimine rapidement si son fonctionnement est normal. Mais s'il y a insuffisance rénale, l'élimination de l'A. est gênée. Il se produit vraisemblablement une rétention et par suite une accumulation du poison dans l'organisme. Il peut alors agir d'une façon permanente et massive sur les fibres optiques.

Chez plusieurs malades on retrouve des signes nets d'insuffisance rénale.

La malade de Louste a de l'albuminurie et une azotémie de 1 gr. 65.

Le malade d'Hambresin a de l'albuminurie et une azotémie à 0 gr. 76.

Le malade de Toulant meurt d'urémie.

Le malade de M. Velter et Mlle Ostwalt présente des signes d'insuffisance rénale.

Le malade de Renard a une azotémie à 0 gr. 82.

Le malade de Bureau a 10 gr. d'albumine par litre d'urine.

4° *L'insuffisance hépatique.* — Plusieurs auteurs pensent qu'elle peut être une cause prédisposante à la névrite optique arsenicale.

Le foie ne pourrait plus remplir efficacement sa fonction d'organe neutralisateur de poisons.

5° *L'alcoolisme.* — Peut être également une cause prédisposante.

Il agirait d'une part en « fragilisant » le nerf optique, d'autre part en créant une insuffisance hépatique.

La malade de Louste et Griffiths présente des signes très nets d'imprégnation éthylique.

6° *La déficience de l'état général.* — Les sujets en état de moindre résistance sont plus enclins à faire des accidents oculaires. De même les sujets très âgés.

La malade de Terrien est de complexion délicate; elle ne pèse que 97 livres.

Le malade de Van Duyse est également de faible constitution, et meurt quelques mois après l'apparition des troubles visuels.

Dans les observations que nous vous soumettons, nous retrouvons presque toujours un ou plusieurs facteurs étiologiques.

Cependant il est des cas où nous n'en trouvons pas de précis, mais il s'agit d'observations incomplètes, soit au point de vue posologie, soit au point de vue état somatique des malades.

Nous ne pouvons actuellement dire avec certitude, si l'acétylarsan peut, chez certains malades, déterminer des accidents visuels par le seul phénomène de l'idiosyncrasie.

Les données étiologiques que nous venons d'envisager, nous permettent de déduire quels sont les malades qu'il est préférable de ne pas traiter par l'acétylarsan.

Ce sont : ceux chez lesquels un examen préalable met en évidence des lésions du nerf optique ou de la rétine; ceux chez lesquels on décèle une atteinte méningée d'origine syphilitique ou autre; les insuffisants rénaux; les insuffisants hépatiques; les alcooliques; les vieillards, les sujets en état de moindre résistance; les syphilitiques nerveux et tout particulièrement les tabétiques, chez lesquels l'acétylarsan est formellement contre-indiqué.

CHAPITRE VI

PATHOGÉNIE

La pathogénie des accidents visuels survenant au cours de traitements arsenicaux chez des syphilitiques a été et est encore très discutée.

De nombreux auteurs ont étudié les accidents qui peuvent apparaître pendant ou après un traitement par les arsénobenzènes (Terrien, Toulant, Zimmermann, etc., etc.).

Tout récemment, MM. Sézary et de Font-Réaulx ont fait des communications concernant les troubles visuels des arsenicaux pentavalents.

Nous allons essayer de voir quelle est la pathogénie des accidents oculaires qui éclatent parfois chez des malades traités par l'acétylarsan.

Deux théories sont discutables.

D'après l'une : les troubles oculaires résultent d'une action toxique de l'A. sur l'appareil visuel.

D'après l'autre, c'est la syphilis qui cause les troubles oculaires; l'A. ne fait que les favoriser en réactivant des lésions antérieures latentes.

Voyons d'après les observations que nous connaissons quels sont les arguments en faveur de l'une ou l'autre de ces deux théories.

THÉORIE DE L'INTOXICATION

Les arguments sont nombreux :

1° Les troubles visuels apparaissent chez plusieurs malades indemnes de toute syphilis (malades de Terrien, Velter et Oswalt, Bailliart, par exemple).

2° Lorsque le traitement n'est pas suspendu à la première alerte, nous voyons les accidents s'aggraver après chaque injection, au lieu de s'atténuer comme cela se produit lors de réactivations (cas de Delord, Hambresin, Jame).

3° Chez quelques sujets les accidents éclatent alors que ces malades sont soumis d'une façon permanente et active à l'action de l'A.; soit parce qu'ils reçoivent des injections très rapprochées, soit parce qu'ils présentent une insuffisance rénale déterminant la rétention et, par suite, l'accumulation de l'A.; soit parce que les deux facteurs se trouvent réunis.

On ne peut, dans ces cas, parler de traitement insuffisant capable de réactiver des lésions spécifiques.

4° L'apparition des troubles visuels s'accompagne parfois d'autres signes d'intoxication arsenicale : diarrhée, éruptions, délire, convulsions, fièvre élevée.

5° Au début des accidents oculaires, on n'observe

chez aucun malade de changement de forme ou de coloration des papilles. S'il s'agissait de névrites optiques par réactivation, on devrait noter un aspect inflammatoire plus ou moins marqué de la région papillaire, car la forme rétro-bulbaire de la névrite optique syphilitique est rare.

6° Il y a lieu de penser que les lésions anatomo-pathologiques de l'A. sont à peu de choses près semblables à celles que l'on a observées avec l'atoxyl et l'arsacétine.

Or, la nature nettement dégénérative de ces lésions plaide beaucoup plus en faveur d'une origine toxique que d'une origine inflammatoire.

7° « Pour Igersheimer, les troubles visuels des arsenicaux pentavalents sont dus à la molécule phénylarsinique, car non seulement les corps voisins de l'atoxyl, mais même le simple phénylarsinate de soude, produisent les mêmes lésions chez l'homme et chez les animaux. » (Sézary et de Font-Réaulx).

Or, le groupement phénylarsinique se retrouve dans l'acétylarsan.

8° Enfin, il ne faut pas oublier que l'A. appartient au groupe des arsenicaux pentavalents dont la toxicité pour l'appareil visuel est admise depuis longtemps.

THÉORIE DE LA NEURO-RÉACTIVATION

« On sait qu'au cours du traitement anti-syphilitique arsenical, certains accidents nerveux peuvent

survenir par suite de la réactivation de lésions syphilitiques latentes.

Cette réactivation est provoquée par des médications soit douées d'un pouvoir curatif insuffisant, soit actives mais employées à des doses trop faibles. » (Sézary).

1° Or, il est admis que l'A., comme les autres pentavalents, ne possède, en tant que médicament anti-spécifique, qu'une activité relative.

Par conséquent, il peut être capable de réactiver des lésions nerveuses.

2° Dans plusieurs cas, les troubles visuels surviennent chez des sujets atteints de syphilis nerveuses, et particulièrement chez des tabétiques. Or, de tels malades présentant souvent des altérations avérées ou latentes du nerf optique, on peut se demander si l'A. n'a pas simplement réactivé ces lésions.

3° Certains accidents oculaires survenant dès les premières injections, cette précocité d'apparition peut suggérer l'hypothèse d'une réactivation.

4° Enfin, les symptômes fonctionnels se traduisant fréquemment par un rétrécissement périphérique du champ visuel sans scotome central, rappellent davantage les symptômes fonctionnels qu'on observe dans la syphilis que ceux qu'on constate dans la plupart des intoxications.

Voici comment Sézary et de Font-Réaulx, dans leur étude sur les arsenicaux pentavalents répondent à

quelques-uns des arguments invoqués en faveur de la neuro-réactivation :

« La précocité d'apparition des accidents visuels dans certains cas, s'explique par une cause prédisposante.

Tantôt il s'agit d'une lésion antérieure du nerf qui le fragilise et le rend plus sensible à l'action du toxique. Cette notion de la *fragilisation* nous paraît particulièrement importante.

Elle explique les particularités anatomo-cliniques de la névrite.

D'abord la prédominance fréquente des lésions à la périphérie où les fibres nerveuses sont altérées par la méningite voisine dans la syphilis (Léri) comme dans la trypanosomiase où le nerf optique n'est guère sensible à l'arsenic qu'à la période tardive où les lésions méningées font leur apparition.

La fragilité du nerf optique explique la plus grande fréquence de la complication chez les tabétiques que chez les paralytiques généraux, car nous savons que les lésions du nerf optique sont cliniquement et surtout histologiquement plus communes dans le tabès. Il semble donc bien que les altérations antérieures du nerf, soit encore en évolution, soit en résolution, favorisent l'action de l'arsenic dans un certain nombre de cas.

Dans d'autres circonstances, ce facteur ne joue pas mais on conçoit parfaitement que l'insuffisance rénale permette l'accumulation du poison, ce qui provoque des lésions du nerf soumis à l'action constante d'une

dose d'arsenic qui devient de plus en plus en plus importante dans l'organisme.

De même, la précocité de la névrite peut s'expliquer par l'insuffisance du foie dont les fonctions anti-toxiques ne jouent plus. L'alcoolisme agirait à la fois par les troubles hépatiques et par la fragilisation du nerf optique. »

Maintenant que nous avons discuté l'une et l'autre théorie, reprenons les observations une à une, et voyons si nous devons considérer les accidents oculaires comme des symptômes d'intoxication ou comme des symptômes de réactivation.

Obs. I (TERRIEN)

La malade n'est pas syphilitique, donc nous pouvons éliminer l'hypothèse d'une réactivation.

Il y a eu action toxique de l'A., favorisée vraisemblablement par la fréquence un peu trop grande des injections, surtout pour une malade de si faible constitution.

Obs. II (HAMBRESIN)

Il ne peut s'agir d'une réactivation, puisque les troubles de la vue apparus après la première injection, augmentent considérablement après la seconde.

De plus, un traitement mercuriel n'amène aucune amélioration.

Nous sommes en présence d'une intoxication par

l'A., favorisée par le mauvais fonctionnement cardio-rénal.

Obs. III (RENARD)

Bien que le malade soit atteint de syphilis nerveuse, nous écartons l'hypothèse d'une réactivation.

Les troubles oculaires se manifestent légèrement lors d'une première série d'A., et plus sérieusement au cours d'une seconde.

Ils ne s'accompagnent d'aucune modification des papilles et disparaissent lentement après cessation de la médication.

L'action toxique de l'A. a sans doute été favorisée par son accumulation résultant de l'insuffisance rénale, et peut-être par une « fragilisation » légère des fibres optiques, causée par le tabès.

Obs. IV (VAN DUYSE)

Chez ce malade il s'agit vraisemblablement d'une action toxique de l'A., favorisée par la complexion délicate du malade à qui on a probablement administré des injections à des doses un peu trop fortes pour son organisme.

Obs. V (BUREAU)

Dans l'organisme de ce malade, il s'est sans doute produit, à cause de la néphrite, une rétention et, par suite, une accumulation de l'A. qui, agissant d'une façon constante et à doses croissantes sur les voies optiques, les a lésées.

Obs. VI (BAILLIART)

La malade n'étant pas syphilitique, nous rejetons l'hypothèse d'une réactivation.

Il semble que l'A. ait exercé son action toxique aussi bien sur les centres visuels corticaux que sur les voies optiques antérieures.

Cette intoxication s'est produite à la faveur des grosses erreurs de posologie (3 injections en 8 jours, puis 3 en 3 jours), qui ont permis à l'A. d'agir d'une manière permanente sur l'appareil visuel.

Obs. VII (MM. LOUSTE et GRIFFITHS)

Nous pensons bien plus à l'action toxique de l'A. qu'à une réactivation chez cette femme dont l'intolérance était plus manifeste à chaque nouvelle injection.

L'action néfaste de l'A. sur les nerfs optiques a pu être favorisée par une « fragilisation » antérieure des fibres nerveuses, provoquée soit par l'éthylisme, soit par une méningite latente des gaines.

L'insuffisance rénale importante a peut-être, elle aussi, joué un rôle, en entravant l'élimination normale de l'A.

Obs. VIII (M. VELTER et Mlle OSWALT)

Le malade n'étant pas spécifique, il s'agit d'une action toxique de l'A., favorisée par les lésions oculaires préexistantes, et peut-être aussi par l'insuffisance rénale. Il y a lieu encore de tenir compte de l'âge élevé du malade : 76 ans.

Obs. IX (TERSON)

Bien que cette malade soit atteinte de syphilis nerveuse, nous ne pensons pas qu'il s'agisse d'une neuro-réactivation.

Les accidents oculaires n'éclatent qu'après la troisième injection et s'accompagnent d'une crise de délire due vraisemblablement à l'A.

Il est probable qu'à la faveur des lésions méningées de la syphilis nerveuse, il s'est produit une « fragilisation » des fibres optiques, rendues ainsi plus sensibles à l'action de l'A.

Obs. X (TOULANT)

Le malade n'est pas syphilitique. Il y a donc action toxique de la médication employée suivant une fréquence trop grande chez un sujet atteint d'insuffisance rénale. A cause de ces deux facteurs, l'A. a agi d'une façon constante et à doses croissantes sur le nerf optique.

Obs. XI (DRACOUlidès et VEJIRTJIS)

Il semble bien que la baisse de la vue soit d'origine toxique, car elle s'est accompagnée d'autres signes d'intoxication par l'A. : bourdonnements d'oreilles, surexcitation nerveuse.

L'observation étant très incomplète, il ne nous est pas possible de savoir si oui ou non cette malade présentait une des causes favorisantes de l'action toxique de l'acétylarsan.

Obs. XII, XIII, XIV (MM. SÉZARY et BARBÉ)

L'hypothèse d'une réactivation peut être éliminée chez ces malades qui, tous, ont reçu des injections d'A. trihebdomadaires, grâce à quoi leur organisme était sous l'action permanente de la médication.

Tous ces malades sont atteints de syphilis nerveuses (tabès ou méningite) qui ont vraisemblablement déterminé une « fragilisation » des fibres de la périphérie des nerfs optiques, qui sont devenues ainsi plus sensibles à l'action de l'A.

La non-aggravation des troubles oculaires chez l'un des malades, lors d'une troisième série d'A., peut s'expliquer, d'après Sézary, de la façon suivante : « Une fois les fibres fragilisées détruites, les autres résistent à l'acétylarsan. »

Obs. XV (BARBÉ)

Les troubles visuels surviennent chez cette malade alors qu'elle vient d'être soumise à un traitement actif de 20 injections d'A., à raison de 3 par semaine. Nous pensons donc à des accidents toxiques plutôt qu'à une réactivation. Par suite de la fréquence trop grande des injections, l'A. a pu agir d'une façon à peu près constante sur des fibres optiques vraisemblablement déjà fragilisées et, de ce fait, plus sensibles à son action.

Obs. XVI (DELORD)

Le fait que les troubles visuels apparus après la septième injection s'aggravent après la huitième, est

plus en faveur d'une intoxication que d'une neuro-réactivation.

D'ailleurs, les troubles visuels se présentent sous l'aspect clinique habituel des accidents déterminés par les arsenicaux pentavalents.

En ce qui concerne les causes favorisantes, nous en sommes réduits aux hypothèses.

Chez ce malade, à la suite d'un traitement mercuriel antérieur au traitement arsenical, sont survenus des signes d'intoxication : stomatite et diarrhée violentes. Il est permis de penser que le mercure a peut-être également touché les reins, créant ainsi une insuffisance rénale qui, par la suite, aurait pu entraver l'élimination normale de l'A.

On peut encore supposer que le malade est porteur en plus des lésions d'artérite syphilitique, de lésions méningées capables de déterminer par propagation au tractus optique, une « fragilisation » des fibres nerveuses marginales.

Obs. XVII (VAN DER STRAETEN)

Chez ce malade, les troubles visuels apparaissent en même temps qu'un symptôme d'intoxication arsenicale : de la diarrhée.

Il est donc permis de croire à l'action toxique de l'A. chez un malade d'un âge élevé (68 ans), et ayant reçu des injections un peu trop rapprochées les unes des autres.

Obs. XIII (MM. SÉZARY et BARBÉ)

Les troubles photopsiques apparaissent chez un tabétique soumis à un traitement actif de 3 injections par semaine au lieu de deux. Ils disparaissent après arrêt de la médication. On peut donc penser à une intoxication très légère.

Obs. XIX (JAME)

Les troubles visuels n'apparaissent qu'après la sixième piqûre, augmentant avec chaque nouvelle injection, et disparaissant après cessation de l'A., nous éliminons l'hypothèse d'une réactivation.

Obs. XX (LAURENT)

Cette fois-ci, il ne s'agit plus d'accident toxique, mais bien d'une neuro-récidive survenant chez une femme n'ayant reçu pour tout traitement que 4 injections d'A. Un mois plus tard apparaît une cécité unilatérale avec papillite qui s'améliore rapidement par le Rhodarsan.

Ici l'accident oculaire a été déclanché par un traitement insuffisant.

En résumé :

La malade de Laurent exceptée, on peut conclure que les troubles visuels présentés par les autres sujets sont dûs à l'acétylarsan, dont l'action toxique sur les nerfs optiques a été favorisée, dans presque tous les cas, soit par une faute de posologie, soit par un facteur prédisposant local ou général du malade.

CHAPITRE VII

DIAGNOSTIC

Le praticien qui soigne un malade par l'acétylarsan, doit savoir que ce médicament peut déterminer des troubles visuels.

Si le malade se plaint de baisse subite de la vue au cours du traitement, le médecin pensera aussitôt à la possibilité d'un accident toxique arsenical. Il cessera les injections et fera examiner le sujet par un ophtalmologiste auquel il expliquera exactement dans quelles circonstances sont apparus les troubles visuels.

LE DIAGNOSTIC A LA PÉRIODE DE DÉBUT

1° Il s'agit soit d'un malade qui se plaint de voir très mal, comme à travers un brouillard, soit d'un malade qui dit ne plus rien voir.

Les pupilles sont dilatées, et ne réagissent plus ou presque plus à la lumière.

Les papilles ont un aspect tout à fait normal.

L'absence de modifications des papilles coïncidant avec la baisse considérable de la vision, éveille immédiatement l'idée d'une névrite rétro-bulbaire.

La recherche des troubles fonctionnels révèle, soit un scotome central absolu et géant, avec cependant conservation de la perception visuelle à la périphérie, soit une atteinte diffuse de toute l'étendue du champ visuel.

Tout en n'ignorant pas que la forme rétro-bulbaire de la névrite syphilitique est rare, l'ophtalmologiste pensera d'abord à la possibilité d'une névrite spécifique survenant malgré le traitement, ou d'une neuro-réactivation par l'A.

Mais les renseignements fournis par le malade et son médecin lui permettront d'éliminer ces deux diagnostics ainsi que ceux de névrites rétro-bulbaires aiguës toxiques ou infectieuses causées par la quinine, la fougère mâle, le diabète, la grippe, la sclérosé en plaques, la sinusite bilatérale, etc.

2° Les malades se plaignent d'un trouble très gênant de la vue. Ils ont de la peine à se conduire seuls.

Les papilles sont normales.

Les deux champs visuels sont rétrécis concentriquement.

Suivant les malades, l'acuité centrale est tantôt normale, tantôt diminuée.

Il s'agit fréquemment de sujets atteints de syphilis nerveuses.

L'ophtalmologiste repoussera le diagnostic d'atro-

phie optique syphilitique survenant malgré le traitement, à cause de l'apparition subite des accidents, de leur bilatéralité dès le début, de l'aspect normal des papilles coexistant avec des troubles fonctionnels très accusés.

Il envisagera alors la possibilité d'une neuro-réactivation par l'A.

Ce n'est qu'après avoir éliminé cette hypothèse qu'il pourra confirmer le diagnostic de troubles visuels causés par l'A. chez des malades prédisposés aux accidents oculaires par une « fragilisation » de leurs nerfs optiques.

3° Il peut arriver que les malades, bien que complètement aveugles, conservent les réflexes pupillaires à la lumière.

Le spécialiste pensera aussitôt à une cécité d'origine corticale. Mais, avant d'affirmer qu'elle est due à l'acétylarsan, il éliminera l'hypothèse d'une cécité corticale par artérite syphilitique ou par athérome.

Enfin, l'interrogatoire du malade et la disparition rapide des accidents lui permettront d'écarter les diagnostics d'amaurose hystérique bilatérale, et d'amaurose urémique.

LE DIAGNOSTIC A LA PÉRIODE D'ATROPHIE OPTIQUE

Il s'agit soit d'un malade qui dit ne plus rien voir, soit d'un malade qui se plaint d'une gêne considérable de la vision.

Les pupilles ne réagissent plus ou presque plus à la lumière.

Les papilles sont blanches, à bords nets, traduisant une atrophie simple ou primitive des nerfs optiques.

Les troubles fonctionnels se manifestent soit par une perte complète de la vision, soit par un rétrécissement concentrique considérable des deux champs visuels, s'accompagnant d'une baisse plus ou moins marquée de l'acuité centrale.

L'ophtalmologiste apprend que les troubles visuels sont apparus brusquement au cours d'un traitement par l'acétylarsan et ont évolué rapidement. Les deux yeux ont été touchés en même temps et d'une manière égale, ou presque.

A cause de ces caractères, il éliminera le diagnostic d'atrophie optique syphilitique évoluant malgré le traitement.

Puis, aidé par un interrogatoire approfondi du malade, il rejettera successivement l'hypothèse d'une atrophie optique due à une neuro-réactivation par l'A.; d'une atrophie optique causée par l'évolution défavorable d'une névrite rétro-bulbaire, toxique ou infectieuse; d'une atrophie post-hémorragique.

Il pourra alors formuler le diagnostic d'atrophie optique causée par l'acétylarsan chez un syphilitique prédisposé par une fragilisation latente des fibres optiques, ou chez un malade syphilitique ou non, porteur d'une ou de plusieurs causes favorisant l'action toxique de l'A. sur l'appareil visuel.

Remarque. — Les troubles visuels au cours de traitements par l'A. ne sont pas obligatoirement d'origine névritique.

Il peut s'agir simplement d'une myopie transitoire, par spasme de l'accommodation, que l'on observe parfois quelques heures après des injections arsenicales (Dupuy-Dutemps), ou d'une gêne de la vision due à des phénomènes d'asthénopie passagère.

En résumé :

Si l'on connaît les circonstances exactes dans lesquelles sont apparus les troubles visuels, on pourra facilement les rattacher à leur cause. Mais si nous supposons que, pour une raison quelconque, on ignore ces détails, on aura à différencier les troubles dûs à l'acétylarsan de toutes les névrites rétro-bulbaires bilatérales, de nombre de cécités subites et, plus tardivement, de toutes les atrophies optiques primitives.

CHAPITRE VIII

PRONOSTIC

Lorsque surviennent chez un malade des troubles visuels causés par l'acétylarsan, peut-on aisément prévoir quelle sera luer évolution?

Si les accidents consistent uniquement en troubles subjectifs légers, on peut porter un pronostic favorable.

Si le début des accidents est marqué par une brusque cécité sans signes avertisseurs, on doit porter un pronostic très sévère.

Mais dans les cas où l'on observe soit un rétrécissement du champ visuel périphérique, soit un scotome central absolu et géant, soit une atteinte plus diffuse de toute l'étendue du champ visuel, on en est réduit à formuler des hypothèses.

En effet, ces troubles peuvent, ou s'atténuer, ou s'accroître et aboutir à la cécité complète et définitive, ou persister sans aucun changement.

Il faut tenir compte, comme facteur de gravité, de l'état général du malade. Car l'existence d'une ou de

plusieurs causes prédisposantes assombrît le pronostic.

Un autre facteur de gravité réside dans le fait que le traitement a été continué plus ou moins longtemps malgré l'apparition des troubles visuels.

En définitive, le pronostic doit toujours être réservé en présence d'une baisse de la vision provoquée par l'acétylarsan.

CHAPITRE IX

PROPHYLAXIE

Si l'on veut instituer un traitement par l'acétylarsan, il faut connaître de façon précise les multiples causes qui prédisposent aux troubles visuels, et rechercher si le malade qu'on désire soigner n'en présente pas.

On fera faire un examen ophtalmologique (acuité visuelle, champ visuel, fond d'œil), afin de savoir s'il n'existe pas de lésions du nerf optique ou de la rétine.

Puis on pratiquera un examen général du malade et on recherchera les signes d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, d'imprégnation éthylique, qui sont autant de contre-indications à l'emploi de l'acétylarsan.

Si l'on trouve chez le sujet des signes de syphilis nerveuse et tout particulièrement de tabès, on s'abstiendra de le traiter par l'A.

Ce n'est qu'après s'être assuré que le malade n'est porteur d'aucun facteur prédisposant, que l'on pourra utiliser l'A., dont on devra connaître la posologie exacte afin de ne pas faire des injections trop fortes ou trop rapprochées les unes des autres.

Enfin, on demandera au malade de signaler le moindre trouble de la vue, ce qui permettra de cesser aussitôt les injections évitant ainsi une aggravation possible, et d'instituer un traitement.

CHAPITRE X

TRAITEMENT

A la moindre alerte, on doit aussitôt cesser les injections d'acétylarsan, mettre le malade au régime lacto-végétarien et lui prescrire des diurétiques.

Si les troubles visuels sont légers, cela suffira.

Dans les autres cas, il faut tenter une thérapeutique plus énergique.

Ravaut conseille les injections intra-veineuses d'hyposulfite de soude à 20 %, à doses croissantes (10 cc., puis 20 cc.), répétées tous les jours.

L'examen du fond d'œil révèle un rétrécissement des vaisseaux, plusieurs auteurs préconisent les injections d'acétylcholine.

On peut essayer aussi les injections rétro-bulbaires d'atropine.

Malheureusement, le plus souvent, les accidents visuels de l'A. résistent à toute thérapeutique.

Parfois, cependant, on voit survenir une amélioration, mais on ne peut pas toujours affirmer que ce soit la thérapeutique qui l'ait provoquée.

CONCLUSIONS

L'acétylarsan fait partie du groupe des arsenicaux pentavalents.

Tout comme les autres pentavalents, il peut causer des lésions du système nerveux visuel.

Ces lésions sont bilatérales, évoluent parallèlement aux deux yeux, et aboutissent, dans la plupart des cas, à une atrophie totale ou partielle des nerfs optiques.

Les troubles subjectifs et fonctionnels varient suivant les malades. Les signes objectifs sont toujours les mêmes.

Les accidents apparaissent quelques heures après une injection. Ils débutent tantôt par une amaurose totale d'emblée, tantôt par une baisse plus ou moins considérable de la vision, causée soit par des altérations diffuses de tout le champ visuel, soit par un rétrécissement concentrique du champ visuel périphérique avec ou sans baisse de l'acuité centrale surajoutée, soit plus rarement, par un scotome central.

A la période initiale, on ne note jamais aucun changement de forme ou de coloration des papilles.

Mais, au bout d'un temps généralement restreint, on constate, dans la majorité des cas, une décoloration papillaire qui traduit l'atrophie optique.

Les troubles visuels causés par l'acétylarsan s'atténuent quelquefois, mais le plus souvent ils résistent à tout traitement. Les malades restent définitivement aveugles, ou conservent une baisse importante de la vision. Ces accidents sont donc, en général, très graves; mais en revanche, ils sont rares (1).

Il semble que l'acétylarsan ne soit réellement toxique pour l'appareil visuel que dans certaines circonstances (2) :

a) Quand il est administré suivant une posologie défectueuse;

b) Quand le malade présente une cause prédisposante, telle que : lésion antérieure du nerf optique ou de la rétine; lésion antérieure du système nerveux central (des méninges surtout); insuffisance rénale; insuffisance hépatique; imprégnation éthylique; déficience de l'état général.

Nous pensons donc que, d'une façon générale, les troubles visuels de l'acétylarsan sont évitables, si l'on tient compte de ses contre-indications et si on ne l'utilise qu'avec une posologie correcte.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,
BALTHAZARD.

Vu :

Le Président de la Thèse,
TERRIEN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

(1) La rareté de ces accidents nous a été confirmée par les réponses que nous ont faites de nombreux médecins qui emploient couramment l'acétylarsan.

(2) Il ne nous est pas possible, actuellement, de dire avec certitude, si dans certains cas, l'idiosyncrasie peut être incriminée.

BIBLIOGRAPHIE

- ABADIE. — Les méfaits des composés arsenicaux et bismuthiques en thérapeutique oculaire. *Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, avril 1928.
- AUDRY. — L'Acétylarsan et le lichen plan. *Soc. franç. de Dermatologie*, janvier 1927, p. 30.
- BAILLIART. — Observation non publiée.
- BARBÉ. — Observation non publiée.
- BERNSTEIN. — Arsenlahmung nach intra-muskularen Acetylarsan injektion. *Klin. Wochenschrift*, nov. 1930.
- BERTHIER. — Contribution à l'étude de l'Acétylarsan. *Thèse de Toulouse*, 1928-29.
- BIRCH-HIRSCHFELD et KOSTER. — Altérations aculaires produites par l'atoxyl. *Von Graefes Archiv für Ophtalmologie*, août 1910.
- BOCAGE. — Les névrites à la suite d'injections arsenicales. Leur traitement par l'hyposulfite de soude. *Vie Médicale*, 25 janvier 1932.

- BOISSEAU. — Traitement du Pian par l'acétylarsan.
Soc. de pathol. exotique, t. xix, n° 6.
- BORY. — Discussion. *Soc. franç. de Dermato.*, 7 juillet 1932.
- BOUCHE. — Traitement de la syphilis par l'acétylarsan. *Thèse de Lyon*, 1923.
- BOURDIER. — Méninges optiques et méningites optiques primitives. *Thèse de Paris*, 1910-11.
- BUREAU. — Discussion. *Soc. franç. de Dermato.*, 8 déc. 1932.
- CARLE. — Action de l'arsenic dans le traitement du lichen plan. *Soc. de Dermato. de Strasbg.*, 14 juin 1927, p. 543.
- CHATELLIER et LAURENTIER. — Acétylarsan et liquide céphalo-rachidien. *Soc. franç. de Dermato.*, nov. 1923, p. 447.
- CHATELLIER, MAHOUX, VALDIGNÉ. — L'acétylarsan dans le traitement de la syphilis. *Soc. franç. de Dermato.*, mai 1923, p. 277.
- COMBEMALE et TRINQUET. — Sur le traitement de la Paralysie générale par l'Acétylarsan. *Echo Médical du Nord.*, 9 mars 1929.
- COPPEZ. — Sur les accidents oculaires produits par l'atoxyl. *xi^e Congrès intern. d'ophtalmol.*, Naples, avril 1909

COUTELA. — Des accidents oculaires attribués à l'arsénobenzol. *Archives d'ophtalmologie*, 1912.

DELANOE. — Essai de traitement des hérédosyphilitiques par l'Acétylarsan en injections sous-cutanées. *Maroc Médical*, octobre 1925.

DELORD. — Observation non publiée.

DRACOUlidès et VEJIRTJIS. — Incidents et accidents causés par l'Acétylarsan. *Soc. franç. de Dermato.*, 19 avril 1928, p. 354.

DUPUY-DUTEMPS. — *Congrès de la Soc. franç. d'Ophtalm.*, mai 1932, p. 393.

EMERY et BOURDIER. — Résultats actuels de la salvarsanothérapie dans les complications nerveuses et oculaires de la syphilis, 1912.

ESQUIER. — Traitement de la fièvre récurrente par l'acétylarsan. *Soc. Pathol. Exot.*, février 1928.

FOURNEAU, NAVARRO-MARTIN et TRÉFOUEL. — Les dérivés de l'acide phénylarsinique dans le traitement des trypanosomiasés et des spirilloses expériment. Relation entre l'action thérap. des acides arséniques aromatiques et leur constitution. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1923, p. 551, et 1926, p. 933.

GARIN. — Hépatite amibienne guérie par l'Acétylarsan sans émétine. *Lyon Médical*, mars 1924, p. 291.

GOAS. — Traitement de la syphilis de la femme enceinte et du nourrisson par l'acétylarsan. *Thèse de Lyon*, 1926.

GOUGEROT. — Les nouvelles médications anti-syphilitiques. *La Médecine*, juin 1924.

— Généralités sur le traitement actuel de la syphilis. *Monde Médical*, décembre 1932, p. 989.

GRIOLET. — Contribution à l'étude de la médication arsenicale organique dans les anémies. *Thèse de Lyon*, 1926.

HAMBRESIN. — Cécité définitive après deux injections d'acétylarsan. *Soc. belge d'ophtalmologie*, 24 avr. 1932.

HAMON. — L'Acétylarsan dans le traitement des affections syphilitiques du pharynx et du larynx. *Th. de Lyon*, 1925.

IGERSHEIMER. — Sur l'action de l'atoxyl sur l'œil. *Archives of Ophtalmology*, mai 1911, p. 402

JANSELME et BURNIER. — Thérapeutique du lichen plan.

JOSÉ YAGUES GARCIA. — Los arsenicales en oftalmologia, *Medicina Ibero*, 12 juillet 1930.

KOLMER et RULE. — A note of the trypanocidal and spirocheticidal properties of Acétylarsan. *American J. of syphilis*, janv. 32, p. 73.

LACAPÈRE. — Le traitement de la syphilis par les composés arsenicaux et les préparations bismuthiques. *Edition*, 1925.

— Réflexions sur l'acétylarsan. *Annales des maladies vénériennes*, mars 1926.

- LACROIX. — Atrophie optique après le traitement par le strovarsol sodique, dans la P. G. progressive. *Soc. franç. d'Ophtalmol.*, mai 1932, p. 389.
- LAMOUREUX. — L'Acétylarsan dans le traitement de la syphilis. Sa tolérance chez les tuberculeux. *Thèse de Montpellier*, 1929.
- DE LAPERSONNE et LÉRI. . . Le 606 et les maladies des yeux. *Archives d'opht.*, 1911.
- LASSUEUR. — Erythrodermie, ictère après injections d'acétylarsan. *Revue Méd. de la Suisse Romande*, nov. 1925.
- LAURENT. — Traitement de la syphilis par l'oxyacétylaminophénylarsinate organique. *Annales des Maladies vénériennes*, juillet 1923, avril 1924, novembre 1927.
- Notes sur l'Acétylarsan et ses dangers possibles. *Loire Médical*, 1924, p. 654.
- Traitement syphilitique des nouveaux-nés par l'acétylarsan. *Conférence de la syphilis héréditaire*, octobre 1925.
- LAVRAND. — Gomme syphil. traitée par l'acétylarsan. *Soc. des Sciences Méd. de Lille*, décembre 1927.
- LE BERRE. — Trait. du Lichen plan de Wilson par l'acétylarsan. *Thèse de Bordeaux*, 1930.
- LEDENTU et VAUCÉL. — L'acétylarsan dans la trypanosomiasse humaine. *Soc. de Patol. exotique*, 1927, p. 524.

- LEVANNIER. — Etude sur la syphilis oculaire. *Thèse de Paris*, 1932.
- LLOYD. — A note on the effect of Acetyl. in early syphilis with some remarks on its toxicity. *Lancet*, juin 1928, p. 1.320.
- LOUSTE et GRIFFITHS. — Amaurose subite à la suite d'injections d'acétylarsan. *Soc. franç. de Dermat.*, 7 juillet 1932, p. 1.237.
- LOUSTE. — Discussion. *Soc. franç. de Dermat.*, 7 juil. 1932, 10 nov. 1932, 8 déc. 1932.
- MAHOUX. — Le traitement de la syphilis par l'acétylarsan. *Thèse de Toulouse*, 1923.
- MARTIN. — L'acétylarsan dans le traitement de la syphilis nerveuse. *Thèse de Lyon*, 1925.
- MATURANA VARGAS. — Nueva terapeutica preventiva y curativa de la sífilis. *La Clinica*, 1924.
- MILIAN. — Discussion. *Soc. franç. de Dermat.*, 10 nov. 1932.
- MILIAN et MOURRUT. — Névrite optique et arsénobenzènes. *Soc. franç. de Dermat.*, 12 janv. 1933.
- MONTPELLIER et GUICHARD. — Un nouveau produit : l'Acétylarsan dans la thérapeutique anti-syphilitique. *J. de Méd. et de Chir. de l'Afrique du Nord*, 1924.
- MORAX. — Troubles oculaires causés par l'atoxyl. *Annales d'oculistique*, 1908, p. 75.

MOULINIÉ. — L'Acétylarsan dans le traitement de la syphilis. *Thèse de Montpellier*, 1926.

NIDA. — Névrite optique rétro-bulbaire aiguë bilatérale au cours d'un traitement intensif par le stovarsol. *Soc. franç. d'Ophthalmol.*, mai 1931.

OSSIPOF. — Traitement de la syphilis oculaire par l'Acétylarsan. *Thèse de Lyon*, 1926.

PILGRAIN. — L'Acétylarsan dans le traitement de la syphilis nerveuse. *Thèse de Montpellier*, 1927.

POLI-GARNIER. — Traitement arsenical de la syphilis pendant la grossesse. Résultats obtenus par l'emploi de l'Acétyl. *Progrès Médical*, 1927, p. 928.

PRINGAULT. — Le traitement de quelques infections à flagellés par l'Acétylarsan. *Marseille Médical*, 15 janvier 1926.

PAUTRIER. — Erythrodermie exfoliante conséc. au trait. d'un psoriasis par injections d'Acétylarsan. *Soc. de Dermato. de Strasbg.*, janv. 1925, p. 58.

— A propos de l'emploi des arsenicaux pentavalents. *Soc. franç. de Dermato.*, nov. 1932, p. 1.314.

RAVAUT. — Discussion. *Soc. franç. de Dermato.*, 10 nov. 1932 et 8 déc. 1932.

ROQUES et CHATELLIER. — Chylurie filarienne et Acétylarsan. *Soc. franç. de Dermato.*, janv. 1925, p. 27.

ROUX. — Recherches sur le passage de la mère au fœtus de quelques arsenicaux et en particulier de l'Acétyl. *Thèse pharmacie, Lyon*, 1926.

SAINZ de AJA. — Syndromes de intoxication por arsenicales pentavalentes. *Actas dermo-sifiliograficas*, février 1931, p. 405 et 453.

SÉZARY. — L'arsenic pentavalent dans le traitement de la syphilis. *Monde Médical*, déc. 1932, p. 104.

— Discussion. *Soc. franç. de Dermato.*, 7 juil. 1932 et 10 novembre 1932.

SÉZARY et BARBÉ. — La névrite optique de l'arsenic pentavalent est-elle évitable? *Soc. franç. de Dermato.*, 8 déc. 1932, p. 1.609.

— Etude sur quelques cas de névrite optique arsenicale. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 19 déc. 1932, p. 1.617.

SÉZARY et DE FONT-RÉAUX. — La névrite optique de l'arsenic pentavalent. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 19 décembre 1932.

— La névrite optique de l'arsenic pentavalent. *Annales de dermato. et de syphiligr.*, avril et mai 1933.

SÉZARY et GALLERAND. — Eruption érythémato-pigmentée fixe, due à l'Acétylarsan. *Soc. franç. de Dermat.*, juillet 1930.

SÉZARY et GALLOT. — Traitement du pemphigus végétant. *Soc. franç. de Dermato.*, mars 1933.

SUPERBIELLE. — L'Acétylarsan dans la dysenterie amibienne et quelques autres affections à protozoaires. *Thèse de Lyon*, 1926.

TERRIEN. — Atrophie optique à la suite d'injections d'atoxyl. *Annales des maladies vénériennes*, 1907.

— Des complications oculaires après emploi des arsénobenzènes. *Archives d'ophtalmologie*, sept. 1929.

— Réactions du globe oculaire aux arsénobenzènes. *Progrès Médical*, 28 sept. 1929.

TERSON. — Hallucinations visuelles chez des ophtalmopathes. *Annales d'oculistique*, octobre 1930, p. 818.

THIOLAT. — Recherche d'un test sérologique pour apprécier la valeur des médicaments anti-syphilitiques. *Thèse de Paris*, 1926.

THOMAS BLANCO. — Nécessité de l'examen ophtalmoscopique avant l'emploi des nouvelles prépar. arsenicales. *Archives d'ophtalmologie*, 1917, p. 478.

— Los arsenicales y el aparato de la vision. *Archivos de oftalmologia Hispano-americanos*, 1923.

THORAL. — Recherches sur la fixation et l'élimination de l'Acétylarsan. *Thèse de pharmacie*, Lyon, 1925.

TOULANT. — Réactions oculaires consécutives au traitement spécifique des syphilis de l'œil. Leur valeur diagnostique. *Archives d'ophtalmo.*, 1923, p. 215.

— Les accidents des arsénobenzènes. *Algérie Médicale*, juillet 1927, p. 393.

- L'action des différents arsénobenzènes dans le trait. de la syphilis oculaire. *Algérie Médicale*, 1927, p. 178.
- Observation. *Soc. ophtalmol. de Paris*, 18 oct. 1930, p. 429.
- TOUPAINE, FOUET et GOLÉ. — Rareté des troubles de la vue et de l'ouïe par arsenicaux pentavalents. *Soc. franç. de Dermato.*, 8 déc. 1932.
- TRIBET. — L'Acétylarsan en thérapeutique anti-syphilitique. *Sud Méd. et Chirurgical*, 15 déc. 1925, p. 3786.
- VALUDE. — Troubles oculaires et auditifs consécutifs à l'emploi de l'hectine. *Annales d'oculistique*, 1911, p. 272.
- VAN DEN BRANDEN. — Essais de traitement de la trypanosomiase humaine chronique par l'acétylarsan. *Soc. de Pathol. exotique*, 1927, p. 218.
- VAN DUYSE. — Observation. *Soc. belge d'ophtalmo.*, 24 avril 1932.
- VAN DER STRAETEN. — Observation. *Soc. belge d'ophtalmo.*, 24 avril 1932.
- VELTER et Mlle OSTWALT. — Accidents toxiques et aggravation des phénomènes oculaires par l'Acétylarsan. *Soc. ophtalmol. de Paris*, 18 oct. 1930, p. 427.
- WOODS AND MOORE. — Visual disturbances produced by tryparsamide. *American J. of Med. association*, 1924, p. 2105.

*Liste des ophtalmologistes et dermato-syphiligraphes
qui ont eu l'amabilité de répondre à notre enquête :*

- M. le Professeur AUDRY, de Toulouse.
- M. le Professeur BLOCH, de Zurich.
- M. le Docteur BOLLACK, de Paris.
- M. le Docteur BOURDIER, de Paris.
- M. le Docteur CAMUS, de Thionville.
- M. le Docteur CANTONNET, de Paris.
- M. le Docteur CHATELLIER, de Toulouse.
- M. le Professeur agrégé CHEVALLIER, de Paris.
- M. le Docteur COUTELA, de Paris.
- M. le Professeur DE BERARDINIS, de Naples.
- M. le Docteur DOR, de Lyon.
- M. le Docteur DORET, de Genève.
- M. le Professeur DU BOIS, de Genève.
- M. le Professeur agrégé GATÉ, de Lyon.
- M. le Docteur GENET, de Lyon.
- M. le Docteur GIRARD, de Toulon.
- M. le Docteur GOLAY, de Genève.
- M. le Professeur GOUGEROT, de Paris.
- M. le Professeur HOFFMANN, de Bonn.
- M. le Docteur HUDELO, de Paris.
- M. le Professeur JAME, de Paris.
- M. le Professeur agrégé JOULIA, de Bordeaux.
- M. le Docteur E. KALT, de Paris.
- M. le Docteur LACROIX, de Rouen.
- M. le Docteur LESPINNE, de Bruxelles.
- M. le Docteur LOUSTE, de Paris.
- M. le Docteur MAGITOT, de Paris.

M. le Professeur MARGAROT, de Montpellier.

M. le Docteur MENGIN, de Caen.

M. le Professeur agrégé MILIAN, de Paris.

M. le Docteur MONTHUS, de Paris.

M. le Docteur MORAX, de Paris.

M. le Docteur PATRY, de Genève.

M. le Professeur PETGES, de Bordeaux.

M. le Professeur PHOTINOS, d'Athènes.

M. le Docteur PINARD, de Paris.

M. le Docteur POULARD, de Paris.

M. le Professeur RAMEL, de Lausanne.

M. le Professeur RASCH, de Copenhague.

M. le Docteur RAVAUT, de Paris.

M. le Professeur ROCH, de Genève.

M. le Professeur ROLLET, de Lyon.

M. le Professeur SAMBERGER, de Prague.

M. le Professeur SPILLMANN, de Nancy.

M. le Docteur TERSON, de Paris.

M. le Professeur TEULIÈRES, de Bordeaux.

M. le Docteur TOULANT, d'Alger.

M. le Docteur TOURAINE, de Paris.

M. le Docteur P. VIGNE, de Marseille.

M. le Professeur VILLARD, de Montpellier.

M. le Professeur WEILL, de Strasbourg.

